



Rudolf Jaffé y la Miocarditis Alérgica

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

"The question often arises as to how so few parasites may cause such extensive effects. My explanation is that in the acute stage when many parasites are present, the individual becomes sensitized, so that in the later chronic stage, when few parasites are present, there is an allergic reaction to even a small number".

"Chronic myocarditis...it is rather the allergic reaction of the cardiac muscle previously damaged".

Jaffé R, 1944

Introducción

El Laboratorio del Hospital Vargas de Caracas creado el 7 de febrero de 1901 no sólo será el núcleo del desarrollo de la bacteriología y del origen de la parasitología venezolana, gracias a Rafael Rangel, sino que será igualmente el centro creador del Servicio de Anatomía Patológica y promotor de los estudios de la histología: *"...con la incorporación de Rafael Rangel, el 18 de febrero de 1902, a la Jefatura del Laboratorio, se sentaron las bases de la Histología y del Museo de Anatomía Patológica del Hospital Vargas. Las numerosas autopsias, las múltiples preparaciones histológicas y las diversas piezas preparadas por Rangel, hablan de la existencia desde entonces, de las actividades anatomopatológicas que se desarrollaban dentro del Hospital."* (Beauyon O, 1961). La actividad de la anatomía anatomopatológica a la prematura y trágica muerte de Rangel, fue continuada por José Gregorio Hernández y Jesús Rafael Rísquez, como Jefes del Laboratorio, estando el trabajo de histopatología encuadrado en las otras actividades del Laboratorio. Rísquez, quien realizó un ingente trabajo en las autopsias y de estudios histológicos, - clásicos son sus estudios anatomopatológicos de la esquistosomiasis-, fue quien organizó una sección exclusivamente destinada a ello. *"El Interno del Servicio tardaba en llegar: O'Daly, dijo Rísquez con su habitual caballerosidad de Maestro, lo he designado Jefe de la Sección de Histología Microscópica del Laboratorio."* (Beauyon O, 1961). Un año más tarde, en 1932, se transformó la sección de Histología Microscópica en el Departamento de Anatomía Patológica y en enero de 1936, llegó a ocupar la categoría de Servicio de Anatomía Patológica. Un año después, 1937 se incorpora Rudolf Jaffé, *"Digno es de recordar, la valiosa adquisición lograda por el Servido de Anatomía Patológica del Hospital Vargas, con el ingreso a su Personal Técnico en 1936 del Prof. Rudolf Jaffé."* (Beauyon O, 1961).

Rudolf Jaffé nació en Berlín (Alemania) en 1885. Hizo sus estudios de Medicina en Berlín, Munich y Friburg, ciudad esta última donde se graduó de Doctor en Medicina en 1909, con la distinción de *"Sehr Gut"*. Se cuenta entre sus maestros a Rudolf Aschoff. Trabajó en Medicina Interna en la Universidad de Berlín y durante algún tiempo en el Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Instituto de Medicina Tropical, de Hamburgo. Fue luego médico de un barco que viajaba por la India, China y el



Japón. A su regreso a Alemania se dedica durante un corto período a la Bacteriología con el célebre bacteriólogo Profesor R.O. Neumann.

En 1912 ingresa y es Asistente en el Instituto de Anatomía Patológica de Frankfurt con el profesor Wisner-Wasels. Se dedica a la que será su especialidad definitiva. En los años de la Primera Guerra Mundial (1914-1918) se alista y se desempeña como Patólogo de la Armada en Wilna. Terminada la guerra regresa a Frankfurt donde trabaja ininterrumpidamente en el Instituto de Anatomía Patológica hasta 1925 y donde alcanza el título de Privat Dozent. En 1925 fue nombrado Director del Instituto de Anatomía Patológica del Hospital Moabit de Berlín, en sustitución del profesor Carl von Benda. Es la época en que publica varios libros entre los cuales algunos llegaron a ser clásicos de la Patología, como lo fue su Tratado sobre las Enfermedades Espontáneas en los Animales de Experimentación: Jaffé, Rudolf (Hrsg.), Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Maus). Berlin, 1931. Es destituido de su cargo en 1934 y en 1935, 10 años después, se ve obligado a abandonar su Alemania natal y se traslada a Venezuela.

El Profesor Rudolf Jaffé, de 49 años de edad, llega a Venezuela al inicio de 1936, contratado para trabajar como técnico de anatomía patológica en la Policlínica Caracas, una clínica privada que entonces se iniciaba en Caracas y a los pocos meses, es nombrado director técnico del Servicio de Patología del Hospital Vargas. Con ayuda de su hija Ilse como técnica histológica, nos describe Blandenier de Suárez, le dio *“un gran empuje al servicio y reconoció haber practicado 10.500 autopsias y 36.000 biopsias entre 1936 y 1956”*. Trabaja igualmente en el Instituto Anticanceroso, médico forense en la Medicatura Forense y Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, desde 1937. Blandenier de Suárez en su reciente libro sobre la historia del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela describe en más detalle aspectos de la vida profesional de Jaffé en esos años de su llegada a la que describirá como su segunda patria (Blandenier de Suárez C, 2006). Diseña, posteriormente, el Instituto de Patología de la Ciudad Universitaria donde funda un departamento de Patología Experimental cuyas actividades han sido recientemente descritas (ver Blandenier de Suárez C, 2006). Autor de 199 trabajos científicos y de 3 libros, en los campos de la patología, del cáncer, de la cirrosis hepática, de la miocarditis, de la bilharziasis, y de la enfermedad de Chagas entre otros. Fue formador, junto con José Antonio O'Daly, de una brillante generación patólogos. Recibe el título de Doctor Honoris Causa de la Universidad Central de Venezuela en justo reconocimiento. Fallece en Caracas, en marzo de 1975 después de prestar excelentes servicios asistenciales, docentes y de investigación (Blandenier de Suárez C, 2006; Brass K, 1975; Bruni Celli B, 1976).

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas, producida por el protozoo Trypanosoma cruzi se caracteriza por una infección inicial usualmente en la infancia causando lo que se conoce como la triada del signo de Romaña, y la enfermedad como tal sólo se hace manifiesta en la edad adulta. El signo de Romaña, casi siempre consiste en una hinchazón de los párpados de uno de los ojos, congestión e inflamación de la conjuntiva correspondiente, con o sin fiebre. Además, en algunos pacientes se presenta inapetencia, alteraciones gastrointestinales, taquicardia e inflamación de los ganglios linfáticos. Estos síntomas desaparecen en forma espontánea al cabo de un mes. Luego de la fase aguda, el paciente entra en la etapa indeterminada o asintomática, en la que el enfermo no presenta síntomas. Comienza entre las 8 a 10 semanas luego de la fase aguda, y puede prolongarse por años o persistir indefinidamente. La forma cardíaca crónica, enfermedad chagásica crónica, se desarrolla entre el 10 y el 30% de individuos infectados y es una causa común de una enfermedad del músculo cardíaco en la que éste pierde su capacidad para bombear la sangre, una cardiomiopatía, fatal.

El diagnóstico de cardiopatía chagásica está basado en los antecedentes epidemiológicos, una serología positiva y el síndrome clínico 'chagásico': arritmias, insuficiencia cardíaca o embolismos, electrocardiograma típico, lesiones cardíacas cicatrízales focales y especialmente del ápex



ventricular. Las alteraciones del aparato digestivo de dilatación del esófago o del colon, megaesófago o megacolon, no se observan en Venezuela.

Si bien Carlos Chagas describe la enfermedad que lleva su nombre en 1909, es Gaspar Vianna en 1911 y Martín Mayer y Henrique da Rocha Lima en 1914 quienes esclarecen los aspectos de la anatomía patológica y de la evolución del flagelado en los tejidos del huésped. En 1923 Bowman C. Crowell describirá la patología de la forma aguda (Vianna G, 1911; Mayer M, Enrique da Rocha Lima H, 1914; Crowell BC, 1923).

En la enfermedad chagásica aguda, la invasión del parásito en el organismo y su penetración en el interior del fibra miocárdica origina una destrucción de la fibra muscular, miofibrilar, y en el tejido conectivo interno que recubre las fibras o células músculo o endomisio, histológicamente se aprecia una reacción inflamatoria compuesta de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, histiocitos y macrófagos. Se observa igualmente, una destrucción del sistema nervioso autónomo y lesión de las células de Schwann. Al contrario de lo que sucede en la etapa aguda, en la fase crónica el infiltrado inflamatorio del endomisio es predominantemente mononuclear y linfocitario, es decir, una miocarditis crónica. En esta miocarditis crónica una de las características morfológicas más importantes es la presencia de alteraciones cicatriciales segmentarias; y otras lesiones son la presencia de un aneurisma apical del ventrículo izquierdo (característicamente de cuello estrecho), y lesiones cicatriciales en la pared posteroinferior izquierda y/o en la pared libre de ambos ventrículos. En el electrocardiograma las alteraciones son características (Acquatella H, 1998). Vemos, por consiguiente, que histológicamente el tejido cardíaco está caracterizado por fibrosis intersticial difusa, infiltración linfocitaria y miocitolisis fenómenos que ocurren en una aparente o evidente ausencia de parásitos. Los cambios fibróticos y la inflamación crónica también se encuentran en el sistema de la conducción del corazón, lo que puede o permite explicar la alta incidencia de trastornos del ritmo cardíaco, disritmias, entre estos pacientes.

En la miocarditis crónica no se observan, si acaso muy raramente, parásitos en la célula cardíaca y el porqué del daño del músculo y el mecanismo del desarrollo, la patogenia, de la enfermedad cardíaca no está aclarado y ha sido motivo de diversas controversias. Muy diversos mecanismos patogénicos han sido descritos en la literatura para lo que en esencia es un sistema heterogéneo de infección con resultados o consecuencias altamente variadas. Éstos incluyen la destrucción o lisis de las células parasitadas, inmunidad contra los antígenos del parásito que persisten en el tejido, inmunidad contra antígenos propios o autoinmunidad y espasmo microvascular, entre otros. En la literatura existen descritas distintas hipótesis para explicar cómo la patología cardíaca se desarrolla en ausencia de parásitos intactos: (i) miocitolisis inducida por el parásito el que los lisa la célula huésped después de la diferenciación de los amastigotes en tripomastigotes, la forma de la sangre. (ii) Daño neuronal primario pueden ocurrir durante la fase aguda de la enfermedad y conducir al desarrollo de las lesiones de la fase crónica. (iii) Un producto producido y secretado por el parásito que es tóxico para los tejidos del huésped. (iv) Cambios microvasculares inducidos por el parásito pueden conducir a una hipoperfusión cardíaca y finalmente a la degeneración del miocito y a la inflamación crónica. (v) una activación policlonal de los linfocitos B durante la infección puede interrumpir mecanismos reguladores inmunes normales y puede causar el inmunosupresión y autoinmunidad (Minoprio P, 2001); (vi) antígenos del T. cruzi que persisten pueden actuar como focos para procesos tipo hipersensibilidad retardada mediados por células T específicas que conducen al daño a los tejidos del huésped. (vii) una autoinmunidad puede ocurrir bien por un mimetismo molecular, en el cual una respuesta inmunitaria a las proteínas del parásito reacciona cruzadamente con los tejidos del huésped, conduciendo al eventual desarrollo de la patología; simplemente de la denominada o conocida como “*activación testigo inocente*” resultando de una significativa liberación de antígenos propios por miocitolisis determinada por parásito. En el último caso es necesario que el individuo sea inmunogenéticamente vulnerable (Leon y Engman, 2001a). Un punto importante, que a menudo es ignorado, es que ninguno de estos mecanismos es mutuamente exclusivo. Sin quitar el parásito de la ecuación, es imposible atribuir la inflamación a un y solamente un mecanismo (Engman DM, Leon JS, 2002).

Vemos de esta manera que muchas de las lesiones inflamatorias en la dolencia cardíaca de la enfermedad de Chagas se desarrollan en una aparente ausencia de los microorganismos. La inmunidad específica contra el parásito es operativa en virtualmente todos los casos y permite



explicar la mayor parte del proceso inflamatorio en el tejido cardíaco. Así, en la infección por *T. cruzi* humana se ha demostrado la inducción y presencia de anticuerpos y linfocitos T que reaccionan contra antígenos de huésped, autoinmunidad (Kierszenbaum F, 1999).

Autoinmunidad y antígenos órgano-específicos

La reacción inmunitaria de un organismo contra sus propios componentes o tejidos, la autoinmunidad, es conocida desde 1904 cuando Donath y Landsteiner describieron los auto anticuerpos. En las décadas siguientes se hizo aparente que no era infrecuente el observar que existía una reactividad 'alérgica' hacia los antígenos del propio animal y se sospecho que en algunos casos esta reacción podía jugar papel como causante de enfermedad. A finales de la década de 1960 la formación de autoanticuerpos es vista como una cara del problema de la formación de anticuerpos y la tolerancia. Los auto-antígenos eran considerados como aquellos para los cuales no estaba bien desarrollada la tolerancia y aquellos en los cuales la formación de anticuerpos era el resultado de la pérdida de la tolerancia previamente establecida. En el primer caso están los antígenos secuestrados, es decir aquellos que fallan en ganar acceso a los componentes de retículo endotelio del cuerpo del huésped. Son los antígenos presentes en 'sitios privilegiados', de los cuales el anatómicamente más corriente, sería el interior de la célula (Lachman PJ, 1968). Cabe mencionar que en 1963 en la primera edición del clásico libro de la inmunología por Gell PGH y Coombs RRA, "*Clinical Aspects of Immunology*", no figura un capítulo específico sobre autoinmunidad, así como tampoco en los dos grandes tratados de la época, el de Mieschner y el de Max Samter.

En un caso las sustancias propias del cuerpo y potencialmente antigénicas están, unas en contacto con el aparato inmunológico, y se desarrollaría tolerancia, y en otros las sustancias se encuentran aisladas del resto del organismo, en 'cuarentena inmunológica' de algunos autores. El primer caso requeriría modificar su estructura para descubrir determinantes antigénicos. En el segundo los componentes deben abandonar su aislamiento y ponerse en contacto con el aparato inmunológicamente competente, con lo que se desencadenaría la respuesta inmunológica.

Casi en el inicio de la etapa o época moderna de la inmunología, en Buffalo, Witebsky y colaboradores como Rose, Milgrom, Boitner en los años de la década de 1950 sentaron las bases del conocimiento de la respuesta del sistema inmunitario contra sus propios antígenos cuando hay un fallo en los mecanismos de la tolerancia a ese 'yo' antigénico. En 1957 propusieron los criterios de este proceso, la autoinmunidad, como entidad clínica (Witebsky E et al., 1957). Estos, tomando como modelo los postulados de Koch, requerían que una respuesta autoinmune sea reconocida bien por un autoanticuerpo o una inmunidad de tipo celular, que el correspondiente autoantígeno sea identificado y que una análoga respuesta autoinmune sea inducida en un animal experimental. Igualmente, que el animal inmune también desarrolle una enfermedad similar. Más aun, en esos años se comenzó a reconocer que un estado de hipersensibilidad a agentes infecciosos pueden jugar papel en la patogénesis de las miocarditis infecciosas debidas a virus, bacterias y protozoarios (Cavelti PA, 1945; Kaplan MH et al., 1971).

Un antígeno que ocurre exclusivamente en un órgano y sirve para distinguirlo de los demás, se conoce como antígeno específico de órgano. Este antígeno puede ser específico de especies o estar presente en especies no relacionadas; ello indicativo de su papel funcional en ese órgano. Pionero del estudio de estos antígenos fue Ernst Witebsky en Alemania antes de 1932 y quien creía que esos antígenos debían estar relacionados con funciones especializadas de células diferenciadas. Igualmente, que estos antígenos podrían ser útiles en distinguir células normales de neoplásicas.

Por medio del estudio de antígenos específicos de órgano se llegó al descubrimiento y establecimiento del conocimiento actual de la autoinmunidad. El horror autotoxicus de Paul Ehrlich. En la década de 1950 el estudio por Rose y Witebsky sobre la inmunización de conejos con extractos de glándula tiroidea y antígenos órgano específico purificados, la tiroxina, evidenciaron no solamente el desarrollo de anticuerpos específicos, sino la presencia de lesiones



inflamatorias, las cuales mostraban una extraordinaria semejanza con aquellas observadas en la tiroiditis de Hashimoto. En 1956 Rose y Witebsky publicaron el hito seminal de la autoinmunidad cuando describieron sus estudios en los cuales era posible inmunizar animales con material antigénico de su propio cuerpo e inducir una enfermedad autoinmune. Ello en clara contraposición al principio de horror autotoxicus de Paul Ehrlich, universalmente aceptado para la época.

El estudio de los antígenos órgano específicos del corazón y de anticuerpos reactivos a ellos data de la década de 1900 y que en casos de alergia o de enfermedad por suero posteriores a la administración de proteínas extrañas, no era infrecuente observar manifestaciones cardíacas, clínicas, electrocardiográficas y experimentales (Pescador del Hoyo L, 1940). Diversas publicaciones en la primera mitad de siglo pasado señalaron que animales experimentales sensibilizados con suero de caballo, suero de vaca, albúmina de huevo o estreptococos muertos, respuestas específicas o inespecíficas, desarrollan cambios patológicos en el músculo cardíaco comparables a los observados en la miocarditis humana (Bauer, J, 1913; Bickel G, et al., 1956; Brunn, E, 1939; Cavelti PA, 1945; Fox, RA. Et al., 1915; Jaffé. R, 1946; Klinge D, 1929; Longcope, W, 1913; Moore, FF et al., 1947; Rich AR, 1943).

Ejemplo de ello es Bickel G y colaboradores en 1956 quienes fueron los primeros autores que demostraron la posibilidad de producir en conejos miocarditis por sensibilización con suero de caballo. La enfermedad de suero, una reacción antígeno-anticuerpo. Una inyección desencadenante produce no solamente el choque inicial característico, sino también fenómenos de arritmia, bloqueos y daño miocárdico reconocibles por electrocardiografía y, más tarde, lesiones anatómicas de miocardio, caracterizados por infiltrados leucocitarios perivasculares e intersticiales, así como por degeneraciones y necrosis de las miofibrillas y de la sustancia colágena. Observaron que los fenómenos de sensibilización también provocaban acentuados trastornos anatómicos a nivel de los vasos miocárdicos; las alteraciones predominan a nivel de las arterias mayores, pero también interesan los vasos de pequeño calibre. Notaron las células de la endarteria tumefactas y vacuolizadas, las paredes vasculares alteradas y las miofibrillas y el colágeno con aspecto de sufrir necrosis fibrinoide (Bickel G, et al., 1956).

Los primeros estudios sobre lesiones del corazón en animales como consecuencia de su inmunización con tejido cardíaco estuvieron sujetos a una continua controversia. Así, los trabajos experimentales en la base de la inyección de extractos homólogos de corazón, proteínas extrañas o estreptococo fueron difíciles de reproducir o relacionar con un mecanismo autoinmunitario (Kaplan MH, 1969).

Fue desde prácticamente los inicios que se apreció que en la enfermedad de Chagas la acentuada o severa miocarditis presente en el estado crónico de la infección por el *Trypanosoma cruzi*, no se relacionaba con un parasitismo de las células o fibras musculares del corazón. Ya en 1914, en su clásico artículo Martin Mayer, quien fuera uno de los pioneros de la medicina tropical venezolana, maestro y colega de Pifano, junto con Rocha Lima en Hamburgo, avanza dos ideas, la de la liberación de sustancias tóxicas por parte del parásito y la acción mecánica de las fibras: *"Por tanto, podemos suponer que en el proceso destructivo de los parásitos, se liberan sustancias venenosas las que causan daños a la célula hospedadora. Naturalmente que esta no es la única razón de las alteraciones celulares, ya que estas pueden ser causadas también por factores mecánicos que conducen a atrofas por compresión o a pérdidas de sustancias, las cuales, sin duda alguna, son insignificantes en comparación con las demás lesiones."* (Mayer M, Rocha Lima H, 1914). La patogenia fue atribuida además de estas "sustancias venenosas" a factores de denominaciones diferentes ligados al parásito como endotoxina, toxina soluble y neurotoxina (Chagas, 1916; Chagas y Villela, 1922; Jedeloo y Lignac, 1950; Klyueva, 1917; Klyueva y Roskin, 1946; Koeberle, 1956; Koeberle y Alcântara, 1960; Roski, 1916). El estudio de la presencia de anticuerpos séricos en la enfermedad de Chagas y usados con valor diagnóstico, fue realizado por vez primera por Guerreiro y Machado en 1913 siguiendo la técnica de fijación de complemento desarrollada por Bordet y Gengou en 1901 y pocos años antes, 1906, por Wassermann, Neisser y Bruck para el diagnóstico de la sífilis. En esta prueba el antígeno se preparaba a partir de un extracto glicerinado de corazón y bazo de animales infectados.



La relación entre la reacción inmunitaria del huésped y el parásito fue igualmente asociada a la patogenia de la miocarditis crónica chagásica. Así, y ya en los inicios del conocimiento de la enfermedad de Chagas, dos autores, Torres y posteriormente Muniz, sugirieron mecanismos 'alérgicos' para explicar la etiopatogenia de la miocarditis chagásica. Más aún, trataron de reproducirla, Muniz y Azevedo, mediante repetidas inyecciones de formas de cultivo de *T. cruzi*; describiendo lesiones inflamatorias focales y moderadas.

En 1929 y 1941 Torres (Torres CM, 1929; 1941) planteó que la miocarditis crónica chagásica era el resultado de una activa y progresiva miocarditis debida a la continua acción del parásito asociado con el estado 'alérgico' del huésped; pero el fenómeno responsable involucrado, el fenómeno de Schwartzman o Shwartzman-Sanarelli, no es de naturaleza inmunológica:

“A doença de Chagas pertence ao grupo de doenças infectuosas específicas, caracterizadas pela existência de granuloma inflamatório. Nela, igualmente, desempenham papel importante, as reações alérgicas, ou sejam processos patológicos modificados em virtude de infecção primária anterior.

*O conceito dominante, até agora, na patogenia da doença de Chagas, é de que a reação inflamatória se inicia em torno do *S. cruzi* e de células por ele parasitadas e destruídas.*

*O conceito novo que agora introduzimos, e que nos parece ser o exato, é de que as lesões inflamatórias se iniciam, não em torno do *S. cruzi* e de células por ele parasitadas e destruídas, mas sim ao nível dos pequenos vasos sanguíneos, capilares e precapilares, dos territórios onde a colonização pelo *S. cruzi* é mais intensa.*

*O processo inflamatório, na doença de Chagas, é pois, a consequência de uma ação induzida à distância, pelo *S. cruzi*, por meio de uma hipotética toxina (1) esquizotripanica, a qual, possivelmente, seria, em parte, a "substância soluvel" de Mazza-Jörg, por eles evidenciada graças ao fenômeno de Shwartzman.” (Torres CM, 1941)*

La evidencia de la participación de mecanismos de inmunidad celular y de reconocimiento autoinmunitario en el origen de las lesiones miocárdicas en la enfermedad de Chagas fue inicialmente presentada por Santos-Buch y Teixeira en 1974 (Santos-Buch CA, Teixeira AR, 1974).

La autoinmunidad y la enfermedad de Chagas

De acuerdo con lo anteriormente descrito, la fase de cronicidad, de miocarditis progresiva e insuficiencia cardiaca asociadas con hipertrofia miocárdica, degeneración de las fibras musculares o miocitos, fibrosis intersticial severa y engrosamiento de las membranas basales, caracteriza el cuadro clínico de la cardiopatía crónica en la enfermedad de Chagas y que se observa en cerca del 30% de los pacientes crónicos. El *Trypanosoma cruzi* inicia o desencadena una reacción inmunitaria de reconocimiento a, o contra los tejidos del hospedador lo que jugaría papel relevante en el origen de la patología cardiaca (Kierszenbaum F, 1999; Marin-Neto JA et al., 2007). Es decir un fenómeno de autoinmunidad. Sin embargo, la gran variación en la edad de los pacientes al comienzo de las manifestaciones clínicas, y la ausencia exacerbaciones y remisiones, la ausencia de autoanticuerpos típicos a altos y constantes niveles, la carencia de comprometimiento de otros órganos se considera que no están en concordancia con un proceso autoinmune (Añez N et al., 1999)

A lo largo de los años se ha considerado, postulado y aceptado que la enfermedad podría ser el resultado de una reacción autoinmune causada por autoanticuerpos o por células T autoreactivas, desarrolladas como resultado de una semejanza en la secuencia de aminoácidos o en la conformación estructural, entre las moléculas o segmentos de moléculas, de *T. cruzi* y aquellas del



hospedador. Es decir, un mimetismo molecular entre el parásito y los antígenos del huésped. Varias son las moléculas candidato propuestas (véase Bonfa E et al., 1993; Cunha-Neto E et al., 1995; Ferrari I et al., 1995; Gironès N et al., 2001^a, 2001b; Leon JS, et al., 2001a; Leon JS et al., 2001b; Masuda M et al., 1998; Van Voorhis W et al., 1991).

Cabe reseñar que la autoinmunidad específica para la miosina, -la proteína más abundante del músculo e implicada en la contracción muscular-, es un potencialmente importante mecanismo inflamatorio en la infección aguda y crónica por *T. cruzi*, (Leon JS et al., 2003, 2004). Igualmente, se ha reportado que la inmunización de ratones con cruzipain, un importante antígeno de *T. cruzi*, desencadena la producción de anticuerpos con capacidad de unión a miosina. En esos estudios se describió como histológicamente se observaron infiltrados inflamatorios y cambios miopáticos en el músculo esquelético de los animales inmunizados; y por electromiografía cambios encontrados en una miopatía inflamatoria o necrótica. Todo ellos sugestivo del papel de la respuesta inmunitaria anti cruzipain en el desarrollo de lesiones de tejido muscular (Giordanengo L et al., 2000; Guinazu N et al., 2004).

Todas estas investigaciones no han podido dar respuestas a las interrogantes existentes, por lo que la pregunta de si el mimetismo molecular usando un simple y definido antígeno del parásito, en la ausencia de infección local, es realmente una imagen en espejo de la enfermedad clínica de autoinmunidad, permanece sin contestación. Sin embargo, la hipótesis según la cual la persistencia del *T. cruzi* en la miocarditis crónica de la enfermedad de Chagas, junto con la respuesta inmunitaria a múltiples antígenos del miocardio, apuntan a la participación de respuestas inmunológicas contra antígenos propios, el 'yo' antígeno; y/o a respuestas inmunitarias contra el parásito en la inducción del miocarditis por del *T. cruzi*. Es así, que los parásitos causan un desencadenamiento de la reacción inmune contra los antígenos propios.

La enfermedad de Chagas en Venezuela

En Caracas, hasta 1949 e inicios de la década de 1950, la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, era una enfermedad prácticamente desconocida, de excepcional descripción. Santos Aníbal Dominici en 1946 señala la ausencia de la misma en la sala de autopsias del Hospital Vargas, no así la miocarditis crónica que era una entidad frecuente clínica y anatomopatológicamente. Esta miocardiopatía era atribuida principalmente a infecciones por *Schistosoma mansoni*, *Necator americanus*, ambas de muy elevada frecuencia en la población o a carencias nutricionales como el *beri-beri* en virtud de los estudios en material de autopsias por Rudolf Jaffé (Jaffé R, 1937). Existía, sin embargo, un elevado porcentaje de miocarditis crónica "inespecífica", es decir, de causa desconocida o no precisada o imputable. Más aún, la miocarditis era diagnosticada en las salas de hospital, pero no en la consulta privada de los médicos. O sea, en la población rural o emigrante del campo a la ciudad, pero no en el nativo de la ciudad de Caracas, el caraqueño propiamente dicho. La tripanosomiasis americana, sin embargo, estaban en fase de reconocimiento y descripción en el medio rural gracias al trabajo de José Francisco Torrealba a partir de 1932. O sea, en los años en que Jaffé hizo sus primeras observaciones.

Deben tomarse en consideración los cambios sufridos en la definición de la tripanosomiasis americana desde su descubrimiento por Carlos Chagas en 1908, y la caracterización de las formas clínicas en 1911, de lo que Chagas designo como "*tireoiditis parasitaria*". Un ejemplo de esta situación, aparte de las publicaciones del grupo de Bambuí en 1945 y 1956 estableciendo las formas y fases de la enfermedad de Chagas y de la miocardiopatía chagásica, lo vemos en los libros de texto de parasitología. El libro "*Textbook of Parasitology*" por David L. Belding en su edición de 1942 se refiere al artículo de revisión de Warrington Yorke publicado en 1937. En este artículo Yorke analiza críticamente los planteamientos clínicos de Carlos Chagas respecto de la asociación etiológica entre bocio, tiroiditis y *Trypanosoma cruzi* y enfatiza la miocarditis crónica: "*There seems, on the whole, to be a prima facie case that American trypanosomiasis may actually be responsible for a good deal of the heart disease which is apparently so common in certain endemic areas in Brazil, Uruguay and the Argentine, and the cause of so many early deaths.*". (Yorke W, 1937). El clásico o tradicional texto de Craig y Faust en su edición de 1951 refiere los aspectos clínicos de la fase crónica como:



The chronic form of the infection follows the acute form in children who survive the acute form. However, it occurs primarily in adults. The symptoms of the chronic form depend upon the localization of the trypanosomes, and cardiac, meningo-encephalitic, myxedematous, pseudomyxedematous, ovarian and suprarenal types have been described, in which the symptoms are those of involvement of the heart, central nervous system, thyroid, ovary or suprarenal glands respectively. In the cardiac form there is evidence of myocarditis, with a.-v. block and Adams-Stokes syndrome. The X-ray picture at times shows a greatly enlarged heart without evidence of aortic abnormality. In the suprarenal form myxedema and athetosis are characteristic. The neurotropic form produce aphasia, paraplegia, diplegia, spastic paralysis, and due to the destruction of motor centers; at times they are responsible for psychic states. Underlying any of these is the dysfunction of spleen, liver, etc., due to the destruction of reticulo-endothelial cells. During the chronic stage acute febrile paroxysms may occur, at which time the trypanosomes may be found in the blood, but usually a blood examination is negative unless fever is present.

donde podemos apreciar que aun se seguía el modelo clínico propuesto por Chagas en 1911, ello a pesar que este había sufrido un proceso de deconstrucción a lo largo de las 2 décadas siguientes y de posterior reconstrucción por el grupo de Bambuí y en donde solo existirían dos formas la cardíaca y la nerviosa, digestiva.

En Venezuela la importancia epidemiológica de la enfermedad de Chagas quedo sustentada en las observaciones de José Francisco Torrealba entre 1932 y 1939, quien describió así mismo y magistralmente, el vector y su biología, su hábitat en la casa del campesino, el reservorio animal, y el mecanismo de transmisión.

A fin de poder visualizar el trabajo de Rudolf Jaffé y su papel en el desarrollo del conocimiento de la enfermedad de Chagas en Venezuela, debemos y en forma sucinta, tomar en consideración los siguientes aspectos en relación a la historia de la tripanosomiasis americana en Venezuela:

1. Las características sociales, sanitarias y médicas y del medio rural venezolano en general y del campesino venezolano en particular, en las décadas 1930 y 1940. Nadie mejor que José Francisco Torrealba para describirlas:

“Nuestro campesino inadvertido, torpe, desaseado por inclinación, embrutecido por la acción degenerativa de las endemias y endo-epidemias rurales, por el alcoholismo, por el tabaquismo, desprecia o desconoce las más elementales prácticas de higiene, víctima además de la ignorancia y del analfabetismo. Su pequeña vivienda es un amontonamiento, un hacinamiento, una promiscuidad horrible de víveres, de animales y de personas hediondos. En la casita, casi siempre de una sola pieza, se ven muchas veces el niño sucio y desarrapado, el hombre y la mujer con grandes úlceras hediondísimas, el tuberculoso grave lanzando sus expectoraciones contaminantes por todas partes, el buboso, el caratoso, el sífilítico no tratado, el caquético en donde es difícil distinguir la línea separatoria de la vida y la muerte. Al través del tórax enflaquecido de los niños enfermos se ve el corazón latir desmayado; en el cuerpo de los caquéticos se nota un temblor de vísceras, como miedo instintivo de caer próximamente en la muerte.” (Torrealba JF, 1937).

2. Para Torrealba las grandes pestes rurales eran paludismo, hemoglobinuria, enfermedad de Chagas, anquilostomiasis, leishmaniasis, disenterías, úlcera tropical, buba treponémica o pian, carate, elefantiasis de los Árabes, pulmonía tropical, etc., etc. .” (Torrealba JF, 1937). La frecuencia de infección por Trypanosoma cruzi en el hombre del medio rural, como revelado por medio del xenodiagnóstico, fue del 25% en la primera y preliminar descripción en Zaraza, 1933 por Torrealba.

Pifano y colaboradores en 1946 nos describen, igualmente, como en estrecha conexión con la vivienda, las personas que la habitan padecen analfabetismo, desconocimiento absoluto de los principios elementales de higiene doméstica, promiscuidad familiar y con animales, alimentación sumamente precaria y ciertas enfermedades que allí imperan, especialmente paludismo, anquilostomiasis y tuberculosis pulmonar (Mayer M, Pifano F,



Medina R, 1946). Pifano y colaboradores reconocen igualmente que existe una complejidad en estimar la etiología chagásica de la miocarditis crónica *“por la coexistencia de parasitosis múltiples, especialmente Anquilostomiasis, Bilharziosis y factores carenciales, que, como sabemos, son capaces de originar trastornos miocárdicos.”* Por lo tanto, *“En toda área endémica de Enfermedad de Chagas la existencia de cardiopatías de tipo miocárdico debe ser motivo de estudios minuciosos con el fin de establecer su conexión con la Schizotrypanosis, que permitan estimar la incidencia de esta forma clínica en el medio rural.”* (Mayer, Pifano y Medina, 1946).

3. En este ambiente de enfermedades infecciosas y carencias nutricionales, cabe mencionar a Puigbo quien en su revisión sobre enfermedad de Chagas escribe: *“El miocardio es una estructura del corazón susceptible a una multiplicidad de agentes etiológicos, de tipo viral, bacteriano, rickettsioso, espiroquetósico, micóticos, parasitarios. De hecho, cualquier agente infeccioso puede provocar un proceso inflamatorio del miocardio.”* Más aún, es bien conocido, aun en la actualidad, que tres enfermedades causan no sólo lesión, degeneración de la célula del miocardio, o aunque sea la presencia de un infiltrado celular inflamatorio, la sífilis, la bilharzia (Cheever AW, 1978, 1987; Morris W, 1997), la deficiencia de tiamina o beri-beri (Kawano H et al., 2005), además de la anquilostomiasis y la amebiasis. Así, por ejemplo, la existencia del beriberi en Venezuela fue reconocida por Jaffé (Jaffé R, Neuburger K, 1944) sobre material de autopsia: corazones dilatados sin lesiones microscópicas; degeneración de la fibra con infiltraciones en el conjuntivo, con granulaciones y cicatrices, dando un aspecto indiferenciable de la miocarditis crónica.

Estos y los anteriores factores, aislados o superpuestos, habrían de complicar el diagnóstico histopatológico de la enfermedad chagásica crónica entre las miocardiopatías crónicas en Venezuela.

4. Solamente se presentó evidencia histopatológica en dos casos de fase aguda de la enfermedad, los que Torrealba en 1939 describe y como, le fuera enviado por Adolfo R. Pons, los *“relatorios que el Profesor Mazza me ha enviado sobre los dos corazones de niños muertos de Enfermedad de Chagas (forma aguda) que usted me dió en mi viaje a ésa...”*. La otra observación histopatológica corresponde a aquella anteriormente descrita de Iriarte (Iriarte D, 1937) en una paciente de 38 años, perteneciente a Zaraza, JF Torrealba, y con xenodiagnóstico negativo, reacción de Wassermann y Kahn positivas y cabe citar, de lo anterior, a José Antonio O'Daly en 1943, cuando expresaba:

“La enfermedad de Chagas existe en Venezuela. La pregunta que a mí me interesa es saber qué relación existe entre la miocarditis que se observa en los casos de sífilis comprobada y la enfermedad de Chagas. Carecemos de documento que permita establecer una relación exacta, debido: primero, a que nuestro material es exclusivamente de adulto, donde la tripanosomiasis cruzi aguda es una rareza, al menos en esta zona; segundo, en una gran cantidad de cortes que hemos examinado y teniendo siempre presente a esa entidad patológica, nunca hemos visto una forma evolutiva del T. cruzi; tercero, el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en su forma crónica por el solo método anatómico para mí es muy difícil o quizá imposible. Por otra parte, casi nunca dejamos de encontrar otra causa que explicara el proceso”.

5. La ausencia de evidencia histopatológica, microscópica, del agente etiopatogénico de la enfermedad de Chagas, el Trypanosoma cruzi, en la fase crónica de la enfermedad o su extremada dificultad en su observación por su escaso número (Carbonell LM, 1950). Habrá que esperar, por un lado, el trabajo de Claudia de Suárez en 1968 (véase Suárez C de, 2004) quien establecerá la necesidad de estudiar cerca de 50 cortes para su visualización; por otro lado, el desarrollo de los métodos de biología molecular en los años finales del siglo e iniciales del XX.
6. La alta frecuencia de infección por Trypanosoma cruzi en el hombre del medio rural como revelado por medio del xenodiagnóstico y la ausencia de un criterio o definición clínica de miocardiopatía chagásica. Así, Laranja en 1954 escribió: *“Sin negar, por tanto la existencia de manifestaciones crónicas de la esquizotripanosis, admitía Mazza (1946), con*



su gran experiencia y autoridad en estos asuntos, que la cardiopatía chagásica, resultado más frecuente de la infección crónica por el S. cruzi, es una entidad compleja y todavía no bien definida clínicamente...”

Esta igualmente la observación de que las miocarditis crónicas no eran diagnosticadas en la consulta privada del médico de Caracas: Gil Yépez y Gómez en 1945 expresan que *"mientras que los luéticos, necatorriásicos y bilharzianos que llegan al Hospital sufren de miocarditis nostras en un alto porcentaje, en clientela privada su observación es excepcional (Gil Yépez C, Gómez B, 1945). En el Hospital el 40% de los cardiopatas sufren de miocarditis; en clientela privada el 5%".* Liccioni en 1944 expresa que la miocarditis de Chagas es poco frecuente en Caracas, especialmente en la clientela privada, refiriendo como tal un caso con *"xenodiagnóstico negativo y muerto en asístoli"* (Liccioni H, 1944). Ello aunado a que en ese momento no se establece claramente la diferencia en la asociación entre la casa, el hábitat, y sus materiales de construcción y por consiguiente, las diferencias entre la casa de techo de teja y la de techo de palma. Más aún, David Iriarte expuso *"Gran parte de las cardiopatías de los Llanos y que vienen a menudo a Caracas en solicitud de tratamiento, no serán muy probablemente otra cosa que las secuelas producidas por el S. cruzi."* (Iriarte D, 1937).

Santos A. Dominici en 1944 escribe: *"No estamos seguros de haber observado la enfermedad de Chagas en nuestras salas de Clínica Médica"* y como anteriormente citado *"Bajo los micrótomos del Profesor Jaffé y sus discípulos no han caído aún, que sepamos, órganos o tejidos de víctimas de la Tripanosomosis en Venezuela."* (Dominici SA, 1944). Será a los inicios de la década de 1950 que Henrique Benaim Pinto y Alberto Drayer Brito se plantearan: *"Cabe preguntarse si las causas de estas muertes bruscas por miocarditis son distintas en los medios urbano y rural —especialmente en lo relativo a lúes y tripanosomiasis—, pero sin olvidar que muchos pobladores del interior vienen a la capital con parasitosis adquiridas previamente."*

7. Debe tomarse en consideración, igualmente, los métodos diagnósticos empleados hasta la mitad de la década de 1950: el método directo, visualización del parásito en sangre periférica, inicialmente usado en la descripción por Enrique Tejera en 1919, la inoculación de animales vulnerables a la infección y el xenodiagnóstico primeramente efectuado y usado en gran escala en estudios epidemiológicos y a nivel mundial, por Torrealba en 1932. La detección de anticuerpos séricos contra el T. cruzi por la reacción de Machado-Guerreiro fue introducida en Venezuela por Iriarte, quien obtuvo el antígeno del Profesor Mazza y en 1936, Adolfo Pons realiza en conjunto con David Iriarte esta sero-reacción de Machado en el Hospital Vargas. Iriarte publica sus estudios y observaciones sobre el xenodiagnóstico y la reacción de Machado Guerreiro en la Enfermedad de Chagas, 1941. Esta reacción era difícil de estandarizar, de poca estabilidad, de dudosa "reputación" e interpretación por su inespecificidad: *"En dos casos no hubo conclusión por la acción anticomplementaria, posiblemente del antígeno, porque está comprobado que este antígeno rápidamente presenta acción impediante."* (Iriarte D). Con el advenimiento de mejoras técnicas fue reemplazada por un procedimiento de mayor sensibilidad, fiabilidad y reproducibilidad. Sin embargo, y a pesar de haberse efectuado desde 1944 diversos estudios en países como Brasil y Argentina con la reacción de fijación de complemento, donde se mostró su valor como elemento diagnóstico básico en la forma crónica, miocardiopatía, de la enfermedad (véase Maekelt GA, 1954), no será sino a partir de 1954 cuando se inicie en Valencia la utilización de las reacciones serológicas para el diagnóstico y estudio epidemiológico de la enfermedad de Chagas por Goetz Albert Maekelt.

En 1941 Martin Mayer desarrolla y ensaya por vez primera la reacción de hipersensibilidad retardada, para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas (Mayer M, Pífano C., F, 1941^a, 1941b, 1946). La intradermoreacción empleando un extracto «Cruzin», preparado de cultivos de T. cruzi, es descrita como: *"Todas las seis personas mostraron una reacción muy fuerte, desarrollándose nódulo del tamaño de un garbanzo hasta un almendre, con marcada zona de inflamación alrededor y el acmé 48 horas, después de la inyección."*



Toda una descripción de hipersensibilidad retardada. Los autores establecen que *“Podemos concluir por esto que la intradermo-reacción con “Cruzín” presenta un gran valor práctico para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas, más segura que la Reacción de Machado-Guerreiro y al menos igual al xenodiagnóstico pero dando un resultado más rápido que éste.”* Dada su importancia, esta observación es recogida por Manson-Bahr en su libro de “Enfermedades Tropicales” y donde se puede leer *“Mayer y Pifano introdujeron una reacción intradérmica empleando un extracto “cruzín” preparado de cultivos de T. cruzi.” (Manson-Bahr F, 1948).* y en la edición de 1974 donde se puede leer: *“Delayed hypersensitivity develops and is shown by the intradermal test of Mayer and Pifano using an extract ‘cruzín’ prepared from culture of T. cruzi.”*

8. El conocimiento de la miocarditis crónica. Cabe recordar que la enfermedad cardíaca crónica asociada a la infección por el T. cruzi fue planteada en 1911 por Chagas y 1922 por Chagas y Villela (Chagas C, Villela E, 1922) quienes describieron, así mismo la muerte súbita como asociada a la tripanosomiasis; fenómeno tan bien descrito posteriormente por Torrealba.

Un análisis del “estado del arte” de la enfermedad de Chagas para 1937, año que Jaffé llama la atención sobre la problemática de la miocarditis crónica lo constituye la revisión publicada ese año por Warrington Yorke, en Tropical Diseases Bulletin (Yorke W, 1937). En ella Yorke, inicia su análisis de las lesiones cardíacas crónicas diciendo: *“Todavía permanece ser considerada la pregunta si la infección por el Trypanosoma cruzi ocasiona una miocarditis crónica. Este problema es obviamente de gran importancia, debido a el gran número de casos de la enfermedad cardíaca crónica que se han registrado de varias partes de Suramérica.”*; y que la *“evidencia que la degeneración del miocardio debe estar asociada con una existente o previa infección por T. cruzi es, sin embargo, de ninguna manera tan satisfactoria.”* Más aún y como anteriormente indicado, Laranja en 1954 escribió: *“Sin negar, por tanto la existencia de manifestaciones crónicas de la esquizotripanosis, admitía Mazza (1946), con su gran experiencia y autoridad en estos asuntos, que la cardiopatía chagásica, resultado más frecuente de la infección crónica por el S. cruzi, es una entidad compleja y todavía no bien definida clínicamente...”* La miocardiopatía chagásica será una entidad nosológica específica en 1956 (Dias E et al., 1956).

Rudolf Jaffé y la miocarditis crónica

Es Rudolf Jaffé el primero que se da cuenta de la importancia de la miocarditis crónica en Venezuela cuando en su trabajo sobre el material de anatomía patológica visto en su primer año en el Hospital Vargas de Caracas señala que:

“La enfermedad más frecuente del corazón aquí, es la dilatación a consecuencia de una miocarditis crónica que es rarísima en Europa, expondré mis exámenes sobre miocarditis en otro trabajo. Hoy solo diré que he encontrado en este primer año 30 casos (23 hombres y 7 mujeres) de ellos en 13 casos encuentre una mesaortitis sífilítica y en 16 casos Bilharziosis, en 6 casos, las dos enfermedades juntas y en 7 faltan ambas...”

Había todavía 7 casos en que no encontré ni Sífilis ni Bilh. No puedo decir en ellos la etiología con seguridad. ...En este primer año, en 5 casos de miocarditis había necator...”

Pero a pesar de todo, faltan algunos casos en que no puedo decir nada de la etiología. Ahora bien, cuando se piensa que todas las enfermedades infecciosas pueden producir miocarditis (he visto tales casos en reumatismo, pneumonia, meningitis, difteria, escarlatina, tifoidea, etc.) es natural que en un país donde las enfermedades infecciosas son tan frecuentes la miocarditis pueda venir a consecuencia de alguna de ellas, excepción hecha de Sífilis, Bilh y necotarias. ” (Jaffé R, 1937a).

E igualmente en su posterior artículo sobre las miocarditis crónicas ese mismo año, escribió:

“... Seleccione solamente casos con dilatación del corazón y lesiones del músculo sin causa mecánica o local. Naturalmente, todos los casos fueron examinados



microscópicamente para la confirmación del diagnóstico. Examine de esa manera 65 casos, esto es, más o menos un 10% de todo mi material, en que hallo una miocarditis crónica como causa de muerte. Me es imposible hoy dar cifras de otros países, pero, según mis experiencias en Alemania la miocarditis crónica es una enfermedad rara o rarísima y no creo que la cifra alcance a \%. Con respecto a esa comparación parece muy interesante buscar la causa de la miocarditis en este país, tanto más cuanto que hasta que no se conozca la causa no se podrán tomar medidas profilácticas o terapéuticas.

Para determinar la causa es necesario, primero, averiguar si existe una combinación regular con alguna otra enfermedad, sobre todo con una enfermedad infecciosa. Por eso he hecho una lista exacta de todos los hallazgos. Dicha lista ha mostrado que fueron 3 las enfermedades que encontré con gran frecuencia: sífilis, bilharziosis y anquilostomosis.” (Jaffé R, 1937b).

La importancia que le atribuye Jaffé a estas enfermedades parasitarias queda patentemente manifiesto en su frase final:

“...Una lucha contra la sífilis, contra la bilharzia., contra la anquilostomosis es de la mayor importancia no solo para combatir esas enfermedades mismas sino también para evitar sus consecuencias, entre las cuales la miocarditis de que nos hemos ocupado en esta sesión.”

Rudolf Jaffé describía las lesiones de esas miocarditis como *“la lesión macroscópica más característica es la dilatación, muy a menudo enorme, acompañada de una hipertrofia relativamente pequeña que puede faltar algunas veces... vi el corazón derecho más atacado que el izquierdo...”*. Microscópicamente *“son lesiones degenerativas de las fibras musculares hasta la destrucción completa, reemplazo del tejido destruido por tejido conjuntivo hasta la formación de cicatrices, edema e infiltraciones”*.

Si bien Jaffé plantea la búsqueda de *“si existe una combinación regular con alguna otra enfermedad, sobre todo con una enfermedad infecciosa”*, no incluyó en sus consideraciones la tripanosomiasis americana. Ello cuando la miocarditis crónica formaba parte de la enfermedad desde la descripción clínica de la misma por Chagas en 1911 y eran conocidos los estudios de Anatomía patológica de Vianna primero en 1911 y de Mayer y Rocha Luna por un lado y de Crowell por otro, posteriormente. También es cierto que a la llegada de Jaffé a Venezuela la enfermedad de Chagas estaba en su etapa de deconstrucción, de escepticismo y de desmerecimiento, a partir de las críticas observaciones de Kraus en la Argentina en 1915 y de los propios Miembros de la Academia en Brasil. Más aún, el número de observaciones descritas en el continente americano no llegaban al centenar y principalmente en Brasil: para 1934, se habían señalado 36 casos fuera de Brasil y al menos 36 casos en Brasil (Reichenow E, 1934) y en 1937, 113 casos fuera de Brasil, “muchos” casos en Brasil (Yorke, 1937). Mazza describió en 1949 la situación en Argentina para 1935: *“La M. E. P. R. A. había de tal modo reunido para 1934 apreciable número de enfermos debidamente comprobados por examen positivo de sangre. Solamente los presentados en la Novena Reunión de la Sociedad Argentina de Patología Regional, en Mendoza, en Octubre de 1935 ascendieron a 35 enfermos.”*

Esta publicación de Jaffé en 1937 recibió una fuerte crítica por parte del reconocido investigador y autoridad argentina sobre el tema de la enfermedad de Chagas Salvador Mazza, quien en 1939 escribió:

S. Mazza y M. E. Jorg (Mazza S, Jorge ME. Diferencias anatomopatológicas entre carditis reumática y carditis de la enfermedad de Chagas. MEPR, Public. N° 42, p. 74, Nota p. 94; Buenos Aires, 1939), desde 1939, habían escrito: “Efectivamente, resulta incomprensible como autores, tal Jaffé E. (Bol. de los Hosp., Caracas, 36,3, p. 112, 1937), no incluyan entre diagnósticos anatomopatológicos diferenciales de casos estudiados por él, la enfermedad de Chagas, que seguramente tiene más difusión en Venezuela que en Argentina, como parece derivarse de las investigaciones que allí realizan varios médicos (aunque algunos de ellos en forma ciertamente precaria y



que poco contribuye al adelanto del conocimiento de la esquizotripanosis). El desconocimiento de la enfermedad de Chagas, de existencia ya no discutida y de letalidad innegable, obliga a autores carentes de información a buscar otros diagnósticos para casos clínicos o para el material de necropsia o biopsia proveniente de enfermos ignorados de esquizotripanosis. Por ello es que, habiendo rotulado esos casos como miocarditis aislada difusa o términos imprecisos semejantes, a veces aun peor, como reumatismo o como miocarditis por ankylostoma, ciertos autores insisten en pasar por alto la enfermedad de Chagas." (citado en Benaim Pinto H, Drayer A, 1949).

Las críticas de Salvador Mazza fueron realizadas en 1939, tiempo que, como hemos visto, era cuando el conocimiento de la enfermedad de Chagas en el Continente Suramericano era bastante reducido, desprestigiado y prácticamente limitado a Brasil y Argentina. Así, en la revisión hecha por Yorke en 1937 sobre la enfermedad de Chagas, se estipula que: *"Fuera del Brasil el número total de los individuos en quienes se han descubierto los tripanosomas es notable pequeño; el autor ha podido encontrar documentación de solamente 113 casos."* 38 de esos 113 casos eran de procedencia en Argentina. En Venezuela el conocimiento de esta enfermedad era todavía precario y básicamente limitado al muy reducido número de casos y observaciones en casos agudos de Tejera y de Torrealba desde 1933; y de miocarditis crónica a aquel único paciente descrito por Heberto Cuenca en 1935.

No existía, en ningún caso, aún el concepto de los criterios clínicos o antecedentes epidemiológicos en la formulación de un posible diagnóstico de miocarditis crónica debida a tripanosomiasis americana. Más bien diera la impresión, que para Mazza en la ausencia de esta información, de un procedimiento diagnóstico, serología, xenodiagnóstico o de la visualización del parásito, debía llamarse miocarditis crónica chagásica a todo proceso inflamatorio donde no existiera una etiología conocida o demostrable. Igualmente no tomando en consideración el hombre en su medio y las diversas patologías tropicales en él presente. Así, en 1939 Torrealba había planteado: *"Por estas razones pienso que la Tripanosomosis de América o Mal de Chagas tiene gran responsabilidad en la tan alta mortalidad en el Distrito Zaraza junto con el Paludismo, la Anquilostomosis, la Amibiosis, la Tuberculosis, la Sífilis, etc."* (Torrealba JF, 1939). En los mismos términos se expresara Pifano quien reconoce, igualmente, que existe una complejidad en estimar la etiología chagásica de la miocarditis crónica (Mayer M et al., 1946). Pero en 1945 Torrealba expresara que si bien su convicción de que el principal agente de la miocarditis en el medio rural venezolano es el Trypanosoma cruzi, *"un porcentaje alto de las cardiopatías rurales nuestras -tienen por causa el Schizotrypanum cruzi- y esto aunque el enfermo sufra de paludismo y de anquilostomosis, aunque padezca de una Bilharziosis, aunque sea víctima del alcoholismo y en muchos casos aunque sea atacado de la inclemente lúes."* (Torrealba JF, 1945). Ello en clara alusión a Jaffé.

Debe mencionarse lo escrito por Jaffé en 1944, siguiendo el conocimiento para ese entonces (Saphir O, 1941) y en clara alusión a Mazza: *"las lesiones de miocarditis crónica no son específicas, y de ninguna manera sugieren la etiología, y permiten una clasificación en varios subgrupos"*.

O. Saphir en la clásica revisión sobre la miocarditis en 1941 y sobre la tripanosomiasis describió:

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



the Keith-Flack node and in the main stem of the bundle of His. Rothschild also commented, on the involvement of the myocardium in this disease.” (Saphir O, 1941).

Más aún, Cecilio Laranja en Bambuí, escribió algunos años después:

“Sin negar, por tanto la existencia de manifestaciones crónicas de la esquizotripanosis, admitía Mazza (1946), con su gran experiencia y autoridad en estos asuntos, que la cardiopatía chagásica, resultado más frecuente de la infección crónica por el S. cruzi, es una entidad compleja y todavía no bien definida clínicamente...” (Laranja C, 1954).

Así, Salvador Mazza en su artículo “La enfermedad de Chagas en la Republica Argentina” publicado en 1946 escribió:

“Nos referimos en nuestras comprobaciones y en esta exposición sólo a formas primarias o de primer período de la enfermedad. No es nuestro propósito estudiar lo adquirido respecto a las formas de segundo y tercer período con su más frecuente resultado la cardiopatía o carditis chagásica, entidad compleja y de todos modos no bien definida clínicamente aún, y cuyo análisis sería en extremo complejo. No hay duda que, en determinados casos, reviste particular gravedad la carditis chagásica genuina, pero realmente son muchas las confusiones que reinan sobre su naturaleza y la forma de comprobarla con seguridad.” (Mazza S, 1946).

En su artículo “Consideraciones sobre la patogenia de la miocarditis”, publicado en 1943, Rudolf Jaffé trata la patogenia de esta enfermedad formulando su hipótesis sobre la misma. Planteará, primero, que el término “miocarditis” se utiliza para “denotar solamente la condición de la inflamación real del miocardio”. Aun cuando no es el objetivo de la publicación, además Jaffé describe:

“Considerando nuestro material en Venezuela, donde la miocarditis es sumamente frecuente (ya mencioné en otra ocasión que encontré aquí lesiones anatómicas de miocarditis en casi 15% del material autopsiado. He examinado la miocarditis en más o menos 400 casos. Esa es una cifra tan alta como en ningún otro país); considerando esta frecuencia, tengo que decir que ,en este material es sumamente raro encontrar lesiones típicas dentro del miocardio que permitirían un diagnóstico etiológico. Ya mencioné varias veces que el aspecto anatómico en la gran mayoría de los casos es completamente igual y no permite una clasificación. Si quisiéramos clasificar estos casos en la misma manera que los autores anteriores, deberíamos llamarlos casi todos miocarditis aisladas en forma de Fiedler. No encontrando la explicación de la causa en el corazón mismo, debía buscarla por exámenes del resto del cuerpo. Como ya mencioné en otra ocasión, encontré en los casos de miocarditis, lesiones anatómicas de sífilis en 44% de los casos, una bilh. en 48% y una necatoriasis en 28%, cifras estas tan altas que no se pueden considerar como mera casualidad, sobre todo respetando la cifra de la combinación con estas enfermedades en el resto del material.

Pero se queda siempre un resto de más o menos 10% de los casos de mioc, en que no encontré ninguna de estas enfermedades anatómicamente comprobadas...” (Jaffé R, 1943).

Vemos de esta manera que Jaffé propone “Si quisiéramos clasificar estos casos en la misma manera que los autores anteriores, deberíamos llamarlos casi todos miocarditis aisladas en forma de Fiedler.” Curiosamente, Salvador Mazza, quien en 1939 tan críticamente se había expresado



sobre Jaffé, en 1946 expreso: *"Fué reconocido un tipo especial de miocarditis crónica chagásica (tipo Fiedler, Schmorl Y Sellentin)."* (Mazza S, 1946).

Jaffé señala, igualmente en este artículo, que su propósito es *"solamente para considerar las posibilidades de explicar teóricamente el desarrollo y el aspecto de ese concepto nosológico"*, y se autolimita *"citando el gran trabajo de Monckeberg en el Manual de la Anatomía Pat., de Henke-Lubarsch, que trae la literatura hasta el año 24 y la ponencia, muy completa, de Saphir, que salió en el último año en el Archive of Pathology y que cogió toda la literatura moderna."*

Al considerar *"que existe una sola posibilidad de una clasificación de los casos de miocarditis: existen casos de mioc. producidos por los gérmenes viviendo en el miocardio mismo... Pero existe otro grupo de miocarditis en que se encuentra una enfermedad localizada en otros órganos y con lesiones del miocardio, pero sin encontrar en éste los gérmenes"*, Jaffé expresara su idea de que *"la inflamación del miocardio, la miocarditis, puede ser dividida solamente en dos grupos: miocarditis producida por gérmenes que viven dentro del miocardio y un segundo grupo que comprendería todos los casos en que no se encuentran gérmenes en el miocardio y el cual podía ser dividido en dos subgrupos, las miocarditis producidas por toxinas, y la miocarditis producida por alergia"*.

Hace una descripción del aspecto anatómico e histopatológico de las miocarditis por el observadas y plantea que *"Comparando estas descripciones con los datos en los artículos mencionados, se puede ver que corresponden por completo a todas las formas descritas, inclusive la miocarditis de Fiedler, con excepción de las lesiones más o menos específicas producidas por ciertos gérmenes, incluso las lesiones reumáticas."* A continuación busca dar una explicación, *"algo de común en todas las formas"*:

"Me parece que lo común es en primera línea un punto negativo, es decir, la falta de gérmenes dentro del miocardio. En segundo lugar, es un punto positivo: se trata siempre de casos que tenían antes una infección, sea una infección aguda (por ejemplo, difteria), o más frecuentemente una infección crónica. El tercer punto es anatómico: la existencia de una lesión funcional y degenerativa en el estado agudo y el aspecto uniforme de la miocarditis en los estados más avanzados, formado por infiltraciones y en los estados todavía más avanzados granulaciones y cicatrices."

Desarrolla a continuación su línea de pensamiento, en la cual expresaba y formulaba su hipótesis:

"El primer punto, la falta de gérmenes dentro del miocardio, comprueba que esta forma de miocarditis no es una enfermedad infecciosa del miocardio en su sentido estricto; pero la combinación regular con una enfermedad infecciosa comprueba que se trata de una consecuencia de una enfermedad infecciosa. Esta consecuencia puede ser producida por toxina de los gérmenes o por noxas resultantes del metabolismo de los parásitos, y esta explicación parece bastante probable si se ve que entre las enfermedades causantes encontramos la difteria, la bilharziosis, la necatoriasis, etc...."

"Me parece que en todos estos casos la explicación es la siguiente: La toxina o la noxa producen una degeneración del parénquima, es decir, de la fibra muscular. Esta degeneración puede ser tan grave que se puede demostrar con nuestros métodos histológicos; en otros casos es tan ligera que eso no es posible, pero ya produce una sustancia metabólica tóxica que irrita el tejido de sostén y provoca las infiltraciones y las demás lesiones. Con esta explicación sería la lesión parenquimatosa siempre la primera y todos los demás procesos subsiguientes serían reacciones contra sustancias producidas por las células mismas en consecuencia de su metabolismo lesionado. Tal suposición explica la igualdad de las reacciones como estas, que no son dirigidas contra varias toxinas sino siempre contra toxinas parecidas producidas por las células mismas."

"Pero, según mi opinión, esta explicación no es aplicable para todos los casos. En muchas ocasiones la miocarditis se desarrolla en un estadio en que el estadio agudo"



de la enfermedad ya pasó y probablemente los gérmenes ya desaparecieron o por lo menos disminuyeron considerablemente....”

Plantea y desarrolla así, la base de lo que constituirá posteriormente la primera hipótesis inmunopatológica de la miocardiopatía chagásica.

Jaffé en 1944 publica *“General considerations on patogenesis: syphilitic aortitis, myocarditis, hepatic cirrosis”*. Hace consideraciones iniciales de la morfología e histopatología de las miocarditis observadas similares a las ya descritas en su artículo de 1943, y que no sugieren la etiología y su posible clasificación en varios subgrupos. Pero, por vez primera desde su primera publicación en 1937, señala que se había hecho un intento de correlacionar las 450 miocarditis probadas histológicamente con otra enfermedad:

“An attempt was made to correlate myocarditis with other diseases. It was found that in 44 per cent of the cases syphilis was also present; in 48 per cent there was schistosomiasis; and in 28 per cent there was ankylostomiasis. Thus in some, namely 28 percent, there was more than one disease. In our total autopsy material, these diseases appeared in 17, 18, and 7 per cent respectively. Thus the association with myocarditis is not merely a matter of chance. There is probably a causative relation. About 10 per cent of the cases of myocarditis were not associated with any of these three diseases. Most of them accompanied sepsis or other infectious diseases.”

“In the well-known books and reviews (e.g., Mönckeberg; Saphir), it is made to subdivide the myocarditides on an etiologic basis. However, the etiology seems so uncertain that generally the authors speak only of carditis in typhoid fever, myocarditis in diphtheria, and so forth, suggesting that they assume a causal relation but do not wish to convey the impression that the localization of the organisms must be the cause of the focal changes. A classification of myocarditis from purely morphologic viewpoints is impossible. Classification in relation to accompanying infections is valuable but is unsatisfactory pathogenetically. In the light of genesis only two great groups of myocarditis can be differentiated:

1. Those in which the organisms are actually in the myocardium and produce tissue reactions by their presence. Such cases include myocarditis septicemia, tuberculous myocarditis, gummas of the myocardium, and several other forms.

2. Those in which the myocardium is free from the organisms but indirectly influenced by the organisms at distant sites, as for example in diphtheria.”

Hace a continuación consideraciones detalladas sobre la miocarditis de la sífilis, esquistosomiasis y anquilostomiasis como miocarditis del segundo grupo. Destaca su descripción en la bilharzia de la que relata las experiencias de su discípulo Romero Reverón:

Experimentally, my former pupil, Romero Reveron, was able to show that in infected guinea pigs, alterations that could be proved electrocardiographically exist in the hearts, although histologically there were only small cellular infiltrations. Such findings suggest that the myocardium has been affected from the first. It seems probable that in the acute stage of schistosomiasis, the heart muscle is injured by the diffusible products; with repeated infections an allergic component is added, thus producing serious alterations in the previously injured organ.

Jaffé a continuación plantea que otro ejemplo adicional de este mismo principio, -aquel donde el miocardio está libre de organismos, pero indirectamente influenciado por organismos en sitios distantes- es observado en la miocarditis de la enfermedad de Chagas. Confiesa su poca experiencia acerca de esta enfermedad: *“He tenido muy pocas oportunidades de observar*



histológicamente la miocarditis de la enfermedad de Chagas, ya que ésta ocurre sólo en limitados Estados de Venezuela" (Jaffé R, 1944). Continúa:

"Mazza has described and illustrated a large number of similar cases from Argentina. From the apparent histologic similarities to my own few cases it seems to me that it would be impossible to make the diagnosis without knowledge of the clinical features and the detection of the parasites.

It is striking that in the acute stage of Chagas' infection also, a great many parasites circulate in the blood, reaching all organs of the body, where in the chronic stage, with chronic myocarditis, very few parasites are found in the myocardium. The situation of the parasites does not always correspond to the site or extent of the lesions. The question often arises as to how so few parasites may cause such extensive effects. My explanation is that in the acute stage when many parasites are present, the individual becomes sensitized, so that in the later chronic stage, when few parasites are present, there is allergic reaction to even a small number. Mazza objected to my explanation of the genesis of myocarditis in general and suggested that all the cases of myocarditis which I have observed in Venezuela are manifestations of Chagas' infection. The similarity of histologic picture in the forms herein described justifies an attempt at explanation on the basis of allergy, common to all."

Este planteamiento indica el conocimiento (y reconocimiento) de la enfermedad de Chagas y de sus lesiones miocárdicas en Venezuela, las cuales eran similares a las observadas por Salvador Mazza en Jujuy, Argentina. Sin embargo, añade que *"sin los datos clínicos y el hallazgo de parásitos, el diagnóstico; no parece posible"*. Cabe recordar y como descrito anteriormente, que la revisión de por Yorke en 1937 donde sólo se habían descrito 113 casos fuera de Brasil, y "muchos" casos en Brasil (Yorke W, 1937). Para ese momento, 1944, en Venezuela la basta mayoría de los casos descritos eran aquellos de Torrealba y Pifano en el medio rural de los Estados Guárico y Yaracuy. Sólo un caso había sido reconocido en Caracas. Igualmente el limitado número de casos de tripanosomiasis americana a los cuales se les había practicado la autopsia.

Más aún, Rudolf Jaffé ya en 1944 no sólo tiene pleno conocimiento de la enfermedad de Chagas y la miocarditis chagásica en Venezuela, sino que formula la hipótesis de la autoinmunidad para explicar su etiopatogenia: *"Mi explicación es que en la etapa aguda cuando muchos parásitos están presentes, el individuo se sensibiliza, de modo que en la etapa crónica, cuando pocos parásitos están presentes, hay una reacción alérgica, aun para un número pequeño"*, hipótesis que según el mismo, fue rechazada por Salvador Mazza.

Dos elementos son importantes a considerar ante este planteamiento sobre la enfermedad de Chagas hecho por Rudolf Jaffé. Aparte de las observaciones iniciales de Vianna, Torres y Mayer, y las de Salvador Mazza publicadas en la revista del M.E.P.R.A., encontramos la descripción que hace Otto Saphir en 1941, clásica revisión sobre la miocarditis, citada y comentada por Jaffé y anteriormente reseñada en la parte de la miocarditis chagásica.

El planteamiento que hace Jaffé que *"sin los datos clínicos y el hallazgo de parásitos, el diagnóstico; no parece posible"*. Es decir, en la ausencia de la observación o detección del protozoo, la histopatología por si sola no proporciona elementos que permitan hacer el diagnóstico inequívocamente y deben existir los criterios clínicos. Los criterios diagnósticos serán aquellos que serán recogidos en el magistral artículo de Dias, Laranja y Nóbrega "Doença de Chagas" en 1945:

"DIAGNÓSTICO - O diagnóstico da cardiopatia crônica chagásica deve basear-se nos seguintes elementos:

a) demonstracão da presença do agente etiológico (S. cruzi) no organismo. Essa demonstracão é feita por métodos de laboratório (ver Diagnóstico de Laboratório);

b) demonstracão da existência de lesão miocárdica:



c) exclusão de outra etiologia que possa ocasionar lesão miocárdica.

A demonstração da presença do esquizotrípano no organismo é sempre mais fácil nos casos agudos da doença do que nos crônicos; nestes são às vezes necessárias provas etiológicas repetidas. A positividade da reação de fixação do complemento constitui índice de grande probabilidade sobre a presença do S. cruzi no organismo, desde que se excluam as leishmanioses tegumentar e visceral. Por outro lado, a negatividade dessas reações, especialmente quando feitas com antígenos de culturas, exclue praticamente a etiologia esquizotripanósica. Portanto, nos casos de cardiopatia crônica, suspeitos de etiologia chagásica, é aconselhável fazer desde logo as reações de fixação do complemento, que têm a vantagem de proporcionar resultados imediatos. A confirmação definitiva da etiologia esquizotripanósica é dada pelo resultado positivo do xenodiagnóstico ou da inoculação em animais.

A demonstração da existência de lesão miocárdica pode ser feita pelo exame clínico, pelo exame radiológico ou pelo eletrocardiograma...

Finalmente, deve fazer-se o diagnóstico diferencial da cardiopatia crônica chagásica com várias outras formas de cardiopatia: a) Cardiopatia reumática, b) Sífilis cárdio-vascular, c) Esclerose coronária, d) Cardiopatia hipertensiva, e) Beri-beri, f) Mixedema." (Dias E et al., 1945).

Aparte de la importancia que tuvo este artículo en la historia de la enfermedad de Chagas, vemos de esta manera que se nos dice por el grupo de Bambui que el diagnóstico de cardiopatía chagásica debe basarse no sólo en la demostración de la existencia de lesiones, sino que ello debe ser simultáneo a la demostración de la presencia del agente etiológico, el Trypanosoma cruzi. Ello mediante una positividad en la prueba de fijación de complemento. Igualmente se nos dice que se debe descartar otras formas de cardiopatía, beri-beri, sífilis. La bilharziasis no era un problema epidemiológico en la zona del Estado de Minas Gerais donde efectuaban sus trabajos.

Vemos así que el diagnóstico de la enfermedad de Chagas además de los datos clínicos, recaía en la *"demonstração da presença do agente etiológico (S. cruzi) no organismo"*. Por un lado, la visualización del parásito o nidos del mismo en el interior de la célula cardiaca era excepcional y se requería de centenares de cortes para su posible visualización. Un trabajo difícilmente asumible para un patólogo en actividad cotidiana. Por tanto, tal demostración recaía en la prueba de laboratorio de la detección de anticuerpos séricos contra antígenos del parásito, no en el xenodiagnóstico, prueba de valor muy limitado en la miocardiopatía crónica. Es de hacer notar que esta prueba no se efectuaba en Venezuela y no será empleada como medio diagnóstico y a nivel de estudio poblacional sino después de 1955 por Alberto Maekelt.

El segundo planteamiento que hace Jaffé es que *"el Chagas no se observa en Caracas sino en ciertas zonas del Interior, no habiendo visto personalmente más de media, docena de casos o "la enfermedad de Chagas se observa aquí rara vez"*. El estudio de la historia de la enfermedad de Chagas en Venezuela indica que en la ciudad de Caracas si bien las miocarditis eran de relativa frecuencia ellas eran vistas y diagnosticadas en la población hospitalaria, pero no en los consultorios privados. Es decir, la miocarditis era una enfermedad de la población emigrante del campo a la ciudad y no de la población originaria de Caracas. Epidemiológicamente, Caracas tenía casas de ladrillo y techo de tejas. Más aún Santos Aníbal Dominici en su artículo sobre las miocarditis escribe en 1944: *"Bajo los micrótomos del Profesor Jaffé y sus discípulos no han caído aún, que sepamos, órganos o tejidos de víctimas de la Tripanosomosis en Venezuela. El único caso bien estudiado en Caracas es el que relata Iriarte en sus "Estudios de Patología Tropical" páginas 124 a 133: miocarditis crónica tripanosomosis comprobada histológica y parasíticamente, en un sífilítico"* (Dominici SA, 1944).

Es importante de la lectura de los comentarios y posicionamiento de Rudolf Jaffé para la mitad de la década de 1940, tener presente, por un lado, que la población afectada de tripanosomiasis americana era, y es, la población rural y de la cual tanto José Francisco Torrealba como Félix Pifano hicieron magistrales descripciones como anteriormente transcritas. En ellas se expresa el



grado de poliparasitismo del campesino rural. En esa infección parasitaria debe tenerse en cuenta que tanto los Valles del Tuy como Aragua y Guárico eran zonas de gran endemicidad de bilharzia, aparte de necatoriasis y paludismo. Además, Dias, Laranja y Lóbrega en 1945 establecen que debe hacerse un diagnóstico diferencial con beriberi, y sífilis cardíaco-vascular. Más aún, para esa época estaban descritas, además de las lesiones miocárdicas por el *Treponema* aquellas no sólo en la infección por *Schistosoma mansoni*, sino igualmente por el Necator. Existían, por consiguiente, diversas causas que morfológicamente se traducirían como inflamación del tejido cardíaco y sin evidencia del agente causal en el corazón. Más aún, variaría según la epidemiología de cada una de ellas.

En 1946 Pifano y colaboradores reconocen igualmente que existe una complejidad en estimar la etiología chagásica de la miocarditis crónica *“por la coexistencia de parasitosis múltiples, especialmente Anquilostomiasis, Bilharziosis y factores carenciales, que, como sabemos, son capaces de originar trastornos miocárdicos.”* (Mayer M et al., 1946).

En 1944, 1946 y 1948 Rudolf Jaffé no sólo planteara el concepto de la “miocarditis alérgica”, miocarditis inmunitaria, inicialmente esbozado en su publicaciones de 1943 y 1944, sino que se dispone a probarla en el laboratorio de Investigación y por medio del trabajo en animales. Así presentara evidencia experimental a favor de esa patogenia y asociara primero la miocarditis a un proceso ‘alérgico’, inmunopatológico, o aquel daño “alérgico” desencadenado por una infección y posteriormente a una “alergia”, autoinmunidad, por la infección parasitaria, por el *Trypanosoma cruzi*.

Cabe recordar que el termino “alergia” no tiene para la década de 1940 un significado similar al que tiene en la actualidad. Toppley en su libro “Elementos de Inmunidad”, edición española de 1935, nos dice sobre alergia, *“...la empleamos en un sentido extensamente aceptado, como un término indeterminado y general para comprender un grupo de reacciones caracterizadas por una reacción elevada o acelerada a un tipo particular de antígeno, independiente del resultado de daño o beneficio que la respuesta alterada confiere al sujeto alérgico.”* (Toppley WW, 1935). Posteriormente, Gell y Coombs en “clasificación de las reacciones alérgicas asociadas o determinantes de la enfermedad” de su libro “Clínica Inmunológica” dicen: *“...el término «alergia» ...no implica un concepto preciso y definido... para designar todos aquellos estados en los cuales se observa una reacción activa en los tejidos del propio enfermo, más que un proceso fisiológico alterado...”* (Gell PGH, Coombs RRA, 1965).

Vemos que se planteara en 1949 que Jaffé *“sigue considerando como verdadero su punto de vista poli-etiológico y mono-patogénico de la miocarditis crónica en Venezuela, habiendo sostenido tal criterio en numerosas y recientes conversaciones con nosotros”* (Benaïm Pinto H, Drayer A, 1949). Es decir diferentes agentes parasitarios, *Trypanosoma*, *Schistosoma*, Necator, y un solo mecanismo de patogénesis: la alergia o autoinmunidad.

Sin embargo, para 1953 y aun a pesar del peso de la evidencia sobre el papel del *Trypanosoma cruzi* en la génesis de la miocarditis crónica, Jaffé se distancia de esta asociación. Si bien es cierto que la baja positividad del xenodiagnóstico en la fase crónica de la enfermedad no señalaba la importancia del parásito en la miocarditis, también lo es que la presencia del parásito en los pacientes con lesiones clínicas, radiológicas y electrocardiográficas para 1953 había sido inequívocamente demostrada por la evidencia de los anticuerpos contra *T. cruzi* en estos enfermos (véase Muniz et al., 1943). Pero, la serología no era hecha en Venezuela.

Jaffé en su reconocido artículo “Zur geographischen Pathologie von Venezuela”, publicado en 1953, describe:

“Todavía seguía habiendo otro resto del 10% de los casos de miocarditis, con los cuales no podría determinarme de estas tres enfermedades asociadas. Una parte de estos casos debe ser referida como Chagas, otro a Beri Beri. Chagas es anatómicamente difícil de determinarse, puesto que los parásitos son extremadamente difíciles de demostrar en el músculo del corazón, las investigaciones sistemáticas con Xenodiagnóstico en los pacientes del miocarditis, muestran, sin embargo, del solamente un 15% de los casos positivos, de los cuales una parte grande



es altamente asociada con una de las enfermedades anteriormente especificadas, de modo que no tendría gran importancia esta enfermedad.” (Jaffé R, 1953a).

Y en artículo con similar título publicado en Venezuela:

“Una de las diferencias más sorprendentes entre Venezuela y otros países es la inmensa frecuencia de la miocarditis aquí... Resumiéndola puedo decir que existe en Venezuela una multitud de causas que provocan lesiones de la fibra muscular; la reabsorción de sustancia muscular es la consecuencia y con esta una sensibilización y en una segunda ocasión se efectúa un ataque alérgico, en este caso la miocarditis. En otros países existe también una u otra de las causas pero no esta multitud y esta frecuencia y por esta razón no puede producirse la alergia desencadenada y el efecto, la miocarditis, se queda raro. Sería muy interesante comparar los hallazgos en diferentes partes de nuestro país mismo, porque las causas inculpadas no existen iguales por doquier. Según comunicaciones orales parece p.e. que la miocarditis en Valencia (Brass) es todavía más frecuente que en Caracas, mientras en los Andes (Salfelder-Mérida y Hartz-San Cristóbal) existen muchos menos casos. Esperemos que tales comparaciones puedan ayudar en la explicación de esta enfermedad!” (Jaffé R, 1953b).

Pero, en el año 1955 escribió:

“...It is, besides, necessary to take into consideration the cases of Chagas' disease and of beriberi. However, since xenodiagnosis has been used in all cases of clinical myocarditis at Vargas Hospital, it has been demonstrated that positive cases were no more frequent in myocarditis than in patients with any other disease. It seems, therefore, that Chagas' disease does not play any important part. (Jaffé R, 1955).

“There are, however, many cases of the above-mentioned diseases, in which myocarditis does not occur, and it must be explained why myocarditis develops in some of the cases, and not in the others. That is why I advanced the hypothesis that one is dealing not with a direct consequence of those diseases, but with an allergic process. On the first occasion, one of the mentioned diseases induces a slight parenchymal lesion, and the individual reabsorbs the cardiac substance with the corresponding sensitization. At some other time the apparently healthy individual acquires the same disease, or any other one which has the capacity of destroying cardiac fibers, and now their reabsorption produces the capacity of destroying cardiac fibers, and now their reabsorption produces the allergic attack with its consequences, which in this case result in a myocarditis. These two hypotheses permit us to explain the similarity of the anatomic lesions produced by different diseases, making it, moreover, possible to explain the high incidence of myocarditis in a country where there are a great many causes susceptible of attacking an individual either several times, or in all sorts of combinations...

“These experiments have supplied a practical basis for my hypothesis. They demonstrate that an allergy against one's own cardiac fiber may produce myocarditis, and furthermore, that a B1 hypovitaminosis also destroys cardiac fibers and may sensitize the body and release the allergic attack followed by myocarditis. I do not want to maintain the opinion that such a process takes place in all cases of human myocarditis. I believe, however, that this is, in many cases, the pattern of the pathogeny, and it is also, until now, the only way to explain the high incidence of myocarditis in Venezuela and the great difference between Venezuela and other countries. We cannot, until now, completely exclude the existence of a specific infection (for instance, by virus), and a great deal more research is still necessary, by all possible methods. This hypothesis, however, assumes that such a germ exists only in Venezuela, nor can it explain the increase of myocarditis, for instance, in Germany.



In any case, my hypothesis still remains nothing but a hypothesis. However, the experiments prove that it is justified.

De este artículo de Jaffé dos elementos surgen inmediatamente teniendo en cuenta que ellos fueron escritos en 1955. Uno es la asociación o relación etiopatogénica entre miocarditis crónica y enfermedad de Chagas; el otro, que esta miocardiopatía observada en Venezuela tenía un mecanismo patogénico, era desencadenada por una reacción alérgica, autoinmunitaria. Es decir, hay un agente inductor de la reacción inmunológica, el parásito, la cual provoca el daño del tejido cardíaco que desencadenara la autoinmunidad.

Este aparente distanciamiento del concepto del *Trypanosoma cruzi* como agente etiológico y por tanto, de la patogenia de la miocarditis crónica, puede ser deberse a varios motivos. Por una lado, Claudia de Suárez en su artículo sobre la contribución de los patólogos en el estudio de la miocarditis chagásica plantea que en 1959 “...aun no era totalmente aceptada la etiología chagásica en el ámbito de la anatomía patológica” y cita a DR Iriarte y a GA Maekelt (Suárez C, 2004; Iriarte DR, 1959; Maekelt GA, 1959). Pero esa no aceptación, no era un fenómeno local, ya que para 1953, aun en el resto del continente, existía un cierto escepticismo derivado de lo que se ha denominado el período de reconstrucción, por un lado, y que no será sino tres años después en 1956, que Laranja y Dias sientan las bases definitivas de la miocardiopatía chagásica. Además, primero, el método para el diagnóstico de la tripanosomiasis, el xenodiagnóstico; segundo, población enferma, de origen rural; y tercero y último la existencia de poliparasitismo. Al provenir la población enferma de zonas rurales como las de los Valles del Tuy y Aragua, la existencia de la bilharzia debía tenerse en consideración. Así, en la presencia de poliparasitismo, el xenodiagnóstico no era expresión sino de la existencia de infección por el protozooario, pero no excluyente de otras infecciones que podían causar lesiones morfológicas inflamatorias en el corazón. Cabe mencionar que la fase crónica de la enfermedad comienza cuando la parasitemia cae a nivel indetectables y que la sensibilidad del xenodiagnóstico depende del nivel de parasitemia de la persona (WHO, 2002). Una mejor comprensión y como ejemplo ilustrativo del “estado del arte” clínico y diagnóstico respecto de la miocarditis crónica en esos años de la década de 1950, es el artículo “Sorpresas en el diagnóstico de una miocarditis crónica” por Gil Yépez, Puigbó, Carbonell, Beker y Wuani (Gil Yépez C et al., 1957).

Clínica de la miocarditis crónica y métodos de detección de parásito. Comentarios.

La miocardiopatía chagásica en la fase crónica de la enfermedad es descrita originalmente por Carlos Chagas, pero y como anteriormente mencionado, fue magistralmente descrita en la forma actualmente conocida, en 1956 por Dias, Laranja y Nóbrega en Bambuí. Sus características están bien definidas en la publicación de la Organización Mundial de la Salud, WHO/OMS en el 2002 (WHO, 2002). Sin embargo, para 1957 el concepto de la enfermedad era de acuerdo con Gil Yépez, Puigbó, Carbonell, Beker y Wuani:

“Se acepta como criterio de diagnóstico para identificación de una miocarditis crónica, las siguientes condiciones: agrandamiento cardíaco con predominio de dilatación, que al llegar a 'la; etapa' de descompensación, es electivamente de insuficiencia derecha; pulso variable, a mentido arrítmico; ruidos apagados; soplo sistólico en punta y apéndice xifoides; ritmo de galope; cuadro clínico frecuente de insuficiencia tricuspídea; hepatomegalia y yugulares ingurgitadas”, 'edema de intensidad variable; .La presión. venosa está elevada y la velocidad circulatoria retardada. La fluoroscopia del tórax confirma el agrandamiento global del corazón, y muestra unos latidos de poca amplitud, a veces derrame pleural. El electrocardiograma, sin ser típico, muestra habitualmente complejos de bajo voltaje, desviación del eje de la izquierda con bloqueo de rama derecha y trastornos del ritmo.



Se toma como guía importante de diagnóstico la ausencia de datos característicos de una cardiopatía congénita, valvular, hipertensiva, arterioesclerótica o de otra etiología que haga su prueba. La edad del paciente, si joven, la proveniencia rural y antecedentes chagásicos son datos en apoyo del diagnóstico de miocarditis crónica.”
(Gil Yépez C et al, 1957)

La lectura de los diferentes trabajos publicados sobre la detección del *Trypanosoma cruzi* en sujetos o pacientes de Venezuela, se aprecia que hasta cerca de 1957, el diagnóstico se basaba en métodos directos e indirectos. El primer grupo consistente en la visualización del parásito en sangre periférica o en la propia célula cardíaca y como método indirecto el xenodiagnóstico y el hemo o xenocultivo.

El xenodiagnóstico es dependiente de la cantidad de parásitos en el torrente circulatorio, parasitemia, y ha sido considerado como un eficiente método de diagnóstico particularmente útil en la infección chagásica crónica (Schenone H, 1999). Pero, puede proporcionar variables resultados. Así, podemos apreciar en una reciente revisión, como el diagnóstico aplicado a la forma crónica de la enfermedad de Chagas registró una positividad entre un 9% y un 87,5%. (Portela-Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA, 2003).

La lectura del artículo titulado “El diagnóstico parasitológico de la Enfermedad de Chagas en la fase crónica...” publicado en 1954 por Félix Pifano C, Pifano comienza su artículo expresando

*“Entre los procedimientos de laboratorio más comúnmente empleados en el diagnóstico parasitológico de la Enfermedad de Chagas en fase crónica, el xenodiagnóstico todavía constituye uno de los mejores métodos para demostrar la presencia del *Schizotrypanum cruzi* en sangre periférica de los enfermos.”*

Y posteriormente:

*“El xenodiagnóstico en la Enfermedad de Chagas se mantiene positivo durante muchos años y, según autores, para toda la vida. Su positividad indica la existencia de una Enfermedad de Chagas en actividad; y al realizar la prueba en gran escala sobre la población humana de un área en donde existan triatomidos domiciliarios con infección natural por *S. cruzi*, la positividad es un índice de la existencia en la Enfermedad de Chagas bajo una forma epidemiológicamente evolutiva.”* (Pifano-C F, 1954).

Las características propias en términos de sensibilidad y porcentaje de positividad del xenodiagnóstico fueron bien descritas por Pifano en 1960 (Pifano C., F, 1960). Pifano expresaba su opinión: “...consideramos el xenodiagnóstico como un procedimiento de extraordinaria utilidad, no sólo por el valor absoluto que representa la positividad del resultado,...” aun cuando “En el material estudiado, un 40 % de casos crónicos dejaron de ser comprobados por el xenodiagnóstico.” (Pifano F, 1960). En este artículo son sumamente interesantes las observaciones realizadas sobre el porcentaje de positividad del xenodiagnóstico en la población rural de acuerdo con el tiempo de residencia y emigración del medio rural originario:

“Para la evaluación del xenodiagnóstico en el diagnóstico de las formas crónicas de la enfermedad de Chagas, se han seleccionado como ejemplo tres grupos de enfermos, que representan diferentes grados de avance en esta forma clínica de la dolencia:

*1) Personas que vivieron desde su nacimiento en ranchos donde abundaba la población de triatomas infectados con *Schizotrypanum cruzi*. Este grupo comprende 80 personas de 1 a 10 años de edad, que en el momento del examen aún vivían en ranchos con triatomidos infectados. Examen de sangre periférica (gotas gruesas) negativo a tripanosomas. El xenodiagnóstico en este grupo de personas ha sido positivo en el 75 % de los casos.*

2) Personas con antecedentes de haber vivido de niños en ranchos, y que dicen conocer los triatomas y haber sido picados por ellos. En los últimos 10 años han abandonado el área endémica. Examen de sangre periférica negativo a



tripanosomas. Este grupo comprende 180 personas en las cuales el xenodiagnóstico ha sido positivo en el 37,50% de los casos.

3) Personas que hace 20 años o más abandonaron el área endémica. Examen de sangre periférica negativa a tripanosomas en el momento del examen. Este grupo comprende 60 casos con 16,66 % de positividad xenodiagnóstica.

Las investigaciones anteriores confirman la opinión de muchos autores según la cual, a medida que la enfermedad de Chagas se hace crónica, la positividad del xenodiagnóstico es menos frecuente." (Pifano C. F, 1960).

Todo ello, clínica y diagnóstico, puede, quizás, darnos alguna mejor visión o explicación de la antes mencionada posición de Jaffé.

Un método directo de diagnóstico de la infección por este protozooario en la miocarditis crónica es su visualización en el interior de la fibra cardiaca. En 1945 Rudolf Jaffé había expresado que morfológicamente, el diagnóstico de la miocardiopatía chagásica sólo es posible por el hallazgo de parásitos, pero éstos son extremadamente escasos y que *"deben examinarse centenares de cortes para hallarlos"*. Posteriormente se describieron los laboriosos estudios de Carbonell y el señalamiento que hacen Benaim Pinto y Drayer sobre la dificultad de encontrar y visualizar un nido leishmánico en el tejido del corazón. La dificultad de la observación del parásito en el miocardio en la fase crónica de la infección puede visualizarse mejor con el hecho que para encontrar el parásito sean necesarios 500 cortes o más de corazón por caso (Köberle F, 1964). Con el trabajo de Claudia Blandenier de Suárez en 1976 *"quedo parcialmente demostrado, que en los casos de miocarditis crónica con características clínico-patológicas definidas para la enfermedad de Chagas, si existía el agente causal, pero que había que buscarlo más minuciosamente y con mayor número de cortes, el cual nunca sobrepasaba de 40 o 50 por corazón"* (Suárez C de, 2004).

Mucho más recientemente y por técnicas modernas de inmunohistoquímica y de detección de ADN parasitario ha sido posible mostrar la existencia del parásito (Jones EM et al., 1993; Higuchi ML et al., 1993) en la fibra miocárdica de la fase crónica de la enfermedad, ello sugestivo e indicativo de una participación directa del parásito en la génesis de la miocarditis crónica chagásica. Así, Añez y colaboradores han correlacionado la existencia de signos de miocarditis con la detección de amastigotes de *T. cruzi* por inmunohistoquímica y el genoma parasitario por técnica de PCR. Ello les ha llevado a sugerir que aun cuando el número de parásitos es bajo en la enfermedad de Chagas, el daño al músculo cardiaco esta constantemente sucediendo (Añez N et al., 1999). Postulación coincidente a lo planteado por Rudolf Jaffé en 1944.

Elías y colaboradores, sin embargo, posterior y más recientemente, han sugerido que es improbable que el tejido cardiaco de los pacientes con enfermedad de Chagas sea el principal o un importante reservorio de parásitos. Por técnicas de hibridación in situ, ISH, y PCR demostraron que *T. cruzi* intacto esta presente en el tejido con inflamación crónica, sus número es enormemente pequeño, prácticamente no existente o invisible (Elías FE et al, 2003).

Trypanosoma cruzi y autoinmunidad

La exigua cantidad -presencia mediante una búsqueda muy laboriosa como ya fuera mencionado-, o negatividad de la existencia del parásito en miocardio en los estudios basados en microscopia así como la aparente carencia de correlación con el infiltrado inflamatorio crónico del miocardio llevaron al concepto de que el parásito no era requerido directamente para estadio crónico de la enfermedad. Se desarrollaron con el tiempo diversas teorías como la mecánica, la neurogénica, tóxica, vascular, anoxica y alérgica (véase Novoa Montero D, 1979). Entre ellas el que la cardiopatía chagásica es una enfermedad autoinmune por Texeira y Santos-Buch en 1975. Así, el hecho de haberse podido detectar una reactividad cruzada entre los antígenos del *Trypanosoma cruzi* y los del hospedador llevo a diversos investigadores a establecer la ocurrencia de fenómenos de autoinmunidad en ausencia del parásito cuestionando el papel directo del *T. cruzi* en la producción del daño cardiaco. El planteamiento e hipótesis de Jaffé en 1944.



Jaffé y la miocarditis alérgica

En los artículos de Rudolf Jaffé en 1953 y 1955 destaca especialmente el que en ellos Jaffé conforma su hipótesis para explicar la patogenia de la miocarditis crónica, inespecífica o miocarditis nostra: un fenómeno alérgico autoinmunitario. En ella:

“En la primera ocasión, una de las enfermedades mencionadas induce una lesión parenquimatosa leve, y el individuo reabsorbe la sustancia cardiaca con la sensibilización correspondiente. En algún otro momento del tiempo, el individuo aparentemente sano adquiere la misma enfermedad, u otra que tenga la capacidad de destruir fibras cardíacas, y ahora la reabsorción produce la capacidad de destruir fibras cardíacas, y ahora su reabsorción produce el ataque alérgico con sus consecuencias, las que en este caso dan por resultado una miocarditis.” (Jaffé R, 1955).

Como anteriormente descrito ya en 1943 Rudolf Jaffé postula que la miocarditis crónica, la “condición de la inflamación real del miocardio”, que él observa en Venezuela tiene una base inmunopatológica, alérgica según la terminología de la época. Señala en comparación con otras miocarditis en la literatura que lo común es la falta de gérmenes dentro del miocardio, que se trata siempre de casos que tenían antes una infección, sea una infección aguda (por ejemplo, difteria), o más frecuentemente una infección crónica y la existencia de una lesión funcional y degenerativa en el estado agudo y el aspecto uniforme de la miocarditis en los estados más avanzados, formado por infiltraciones y en los estados todavía más avanzados granulaciones y cicatrices. Planteará entonces que en todos estos casos la explicación sería que *“la toxina o la noxa producen una degeneración del parénquima, es decir, de la fibra muscular. Esta degeneración puede ser tan grave que se puede demostrar con nuestros métodos histológicos y en otros casos es tan ligera que eso no es posible”*. Pero, que esta explicación no es aplicable para todos los casos dado que en muchas ocasiones la miocarditis se desarrolla en un estadio en que la “fase aguda de la enfermedad ya pasó y probablemente los gérmenes ya desaparecieron o por lo menos disminuyeron considerablemente”. Es decir, “el estado agudo pasó y la miocarditis se manifiesta después de algunos meses hasta varios años”. Planteará entonces que *“para poder explicar este factor sorprendente hay que pensar en otro mecanismo, en un mecanismo alérgico”* y que es *“muy fácil suponer que el cuerpo que pasó una infección queda alérgico e hipersensible contra la misma infección”*. Esta explicación no sólo sería aplicable a la miocarditis crónica sin causa conocida o idiopática, sino también para la bilharziosis. Dado que “muchos de los pacientes bilharziosos tienen la ocasión para infectarse repetidas veces, y me parece posible que la primera infección produjera la hipersensibilización y que una segunda infección produzca la reacción alérgica” y para la necatoriasis.

En 1944 postula que hipotética o supuestamente es comprensible que no se encuentre ninguna diferencia significativa en los corazones clínica o anatómicamente, no importa qué enfermedad o que proceso ha causado las alteraciones del miocardio: “las reacciones tóxicas y alérgicas del músculo del corazón siguen siendo iguales, independiente de la enfermedad original, y por tanto, el proceso patogénico es igual en todos los casos”. Más aún y en relación a la miocarditis crónica de la enfermedad de Chagas:

He tenido solamente algunas oportunidades de estudiar esta condición histológica, puesto que ocurre solamente en limitados Estados de Venezuela. Mazza ha descrito y ha ilustrado una gran cantidad de casos similares en la Argentina. De las aparentes o evidentes semejanzas histológicas con mis propios pocos casos, me parece que sería imposible hacer el diagnóstico sin el conocimiento de las características clínicas y la detección de los parásitos.

Es llamativo que en la etapa aguda de la infección de Chagas también, muchos parásitos circulan en la sangre, alcanzando todos los órganos del cuerpo, mientras que en la etapa crónica, con miocarditis crónica, muy pocos parásitos se encuentran en el miocardio. La situación de los parásitos no corresponde siempre al sitio o a la



extensión de las lesiones. La pregunta se presenta a menudo en cuanto a cómo tan pocos parásitos pueden causar tales extensos efectos. Mi explicación es que en la etapa aguda cuando muchos parásitos están presentes, el individuo se sensibiliza, de modo que en la posterior etapa crónica, cuando pocos parásitos están presentes, hay una reacción alérgica para o en contra de un número pequeño. Mazza se opuso a mi explicación de la génesis de la miocarditis en general y sugirió que todos los casos de miocarditis que he observado en Venezuela son manifestaciones de la infección de Chagas. La semejanza del cuadro histológico en las formas acá descritas justifica una tentativa de explicación en base a la alergia, común a todos.

Es de hacer notar que entre las causas etiológicas de mayor frecuencia señaladas por Jaffé, sífilis, bilharziasis, y necatoriasis, por un lado, las dos primeras permanecen asociadas a una miocarditis crónica y la bilharzia era una enfermedad altamente prevalente no sólo en Caracas sino en la región centro del País como se había demostrado para esos años. Más aún, ambas están asociadas a la producción de autoanticuerpos.

En este párrafo Jaffé muestra, 1º, que aun cuando existe una similitud histológica entre los casos suyos y los de Salvador Mazza en la Argentina, en su opinión sin las características clínicas del paciente y/o sin la detección de un agente etiológico, el *Trypanosoma cruzi*, sólo morfológicamente, es, para él, imposible especificar que la miocarditis crónica que él observa es de etiología chagásica. Más si tomamos en cuenta que para ese momento, la enfermedad estaba sólo descrita en algunas zonas rurales del país y en reducido número de casos y contrario a las otras infecciones parasitarias asociadas a miocarditis. No llegaban a 500 casos en 1947 (Mayer M, Pifano F, 1947). 2º. Plantea de manera clara que en la fase crónica de la enfermedad de Chagas se encuentran escasos parásitos en sangre y miocardio, lo cual no siempre se corresponde con la extensión de las lesiones. 3º Ante la pregunta ¿cómo tan poco número de parásitos tienen tan extenso efecto?, Jaffé contesta “En el estadio agudo del proceso cuando muchos parásitos están presentes, el individuo se sensibiliza, de tal manera que la posterior fase crónica, cuando pocos parásitos están presentes, hay una reacción aun, a un pequeño número de ellos.”. Ello representa la primera formulación de la hipótesis de autoinmunidad como mecanismo patogénico de la enfermedad de Chagas y una hipótesis alternativa a que sólo el parásito era el responsable directo del daño cardíaco crónico.

De la lectura de sus artículos y es quizás lo difícil de entender, es que su leitmotiv, y lo esencial, no es el agente infeccioso como responsable directo, sino la reacción inmunológica contra las células propias que se va a desarrollar durante la infección. La inmunidad o autoinmunidad. El agente no es el responsable directo del daño crónico, sino que este es consecuencia de la ‘alergia’, de la reacción inflamatoria, inmunológica específica contra el miocardio: La similitud del cuadro histológico en las formas acá descritas justifica un intento de explicación sobre la base de alergia y común a todos.

Por el interés histórico que tiene estimamos conveniente reproducir los planteamientos hechos ese año, 1944, a este respecto por Santos A. Dominici en su artículo “Sobre las miocarditis crónicas en Venezuela”:

“Al final de sus "Consideraciones sobre, la patogenia de la Miocarditis", [Rev. Venez. Sanid. Asist. Soc., 8:85-93, 1943] el Prof. Jaffé la divide en dos grupos: 1) Miocarditis producida por gérmenes que viven dentro del miocardio. Este grupo se puede dividir en subgrupos según la especie de gérmenes; 2) Comprende todos los casos en que no se encuentran gérmenes en el miocardio. Este grupo puede ser dividido en dos subgrupos: a) miocarditis producidas por toxinas, y b) miocarditis producidas por alergia. Muchas veces se combinan estos procesos”.

Esta clasificación etiológica, dé sólida base científica, sería la mejor de las propuestas, a nuestro parecer, si pudiéramos todavía en entredicho el origen alérgico de las miocarditis, aún no comprobado.



Preténdese, efectivamente, introducir en Patogenia, particularmente en la de las afecciones del miocardio, dos nociones fundamentales perfectamente establecidas: la alergia y la carencia. Es sabido que cuando un sujeto ha sufrido el primer asalto de un microbio, suele reaccionar a un segundo ataque de distinta manera al primero: esa reacción modificada constituye la alergia o sea una reacción anafiláctica, que hipersensibiliza al paciente creando en la sangre anticuerpos. De modo, pues, que si esos estados de hiperergia no se revelan por medio de ciertas reacciones, no podemos hablar de alergia, ya que en dichos peculiares estados no hay lesiones, sino trastornos funcionales. Dichas reacciones alérgicas se ponen en evidencia por medio de la cutirreacción, la intradermo-reacción o la prueba de Prausnitz-Kustner. En el diagnóstico de la Bilharziosis bien conocido y corriente es el empleo de la reacción de Fairley, de la cual Jesús Rafael Rísquez ha logrado una variante tal vez más específica; para el de la Tripanosomosis aplicase la reacción de Machado-Guerreiro; la cruzina preparada por Martín Mayer y Félix Pifano en nuestro Instituto de Higiene, y la intradermorreacción por el Lisadofiltro-dializado A de Salvador Mazza. Pero, no basta la positividad de esas reacciones para autorizarnos a afirmar que la enfermedad sea de origen alérgico. Las enfermedades son inmunizantes o alergizantes: en nuestras miocarditis crónicas la inmunización, si existe, es en extremo relativa. Ya hemos visto que en sus "Consideraciones sobre la patogenia de la miocarditis" el Prof. Jaffé insinúa con gran cautela la hipótesis del origen alérgico de las miocarditis bilharziana y necatorias. "Muchos de los pacientes bilharzianos, dice en la página 92, tienen la ocasión para infectarse repetidas veces, y me parece posible que la primera infección produjera la hipersensibilización y que una segunda infección produzca la reacción alérgica. La misma explicación es aplicada para la necatoriasis..." Todas estas infecciones producen ya en su estado agudo una afección cardíaca y crean de este modo en el miocardio mismo un lugar de menos resistencia; entonces es explicable por qué en el estado alérgico reacciona el corazón en una forma tan violenta

Tengo que hacer resaltar muy claro y exactamente que estas explicaciones son única y solamente una hipótesis que puede esclarecer varias preguntas que eran inexplicables".

Posteriormente y en 1946 y 1948 Rudolf Jaffé publicara sus primeros artículos sobre 'miocarditis alérgica experimental', el primer estudio de inmunología básica o experimental, -excluyendo, obviamente, todos los anteriores sobre la aplicación de técnicas inmunodiagnóstico-, que se realiza en Venezuela, y en donde Jaffé plantea la base experimental para su idea respecto de la miocarditis crónica chagásica como una enfermedad alérgica, es decir, autoinmune. En estos estudios Jaffé concluirá y postulará que la miocarditis humana podía ser debida a varios factores, al mismo tiempo, es decir, la miocarditis podía no ser el resultado de un sólo, simple o único factor, sino de dos factores etiopatogénicos, siendo uno una reacción 'alérgica', inmunológica no específica y el otro bien un factor tóxico o 'alérgico', inmunológico específico: "para producirse una verdadera miocarditis tan severa como aquella observada en casos humanos, se requiere la participación de dos factores distintos; uno una reacción alérgica general y la otra quizás específicamente dirigida contra el músculo cardíaco...". Postuló así, la primera base de la miocarditis chagásica como enfermedad inmune o autoinmune.

Como anteriormente descrito el concepto del término 'alergia' y más específicamente el de reacciones alérgicas en las infecciones bacterianas para la década de 1940. era "un término indeterminado y general para comprender un grupo de reacciones caracterizadas por una reacción elevada o acelerada a un tipo particular de antígeno, independiente del resultado de daño o beneficio que la respuesta alterada confiere al sujeto alérgico." (Toppley WW, 1935). Es decir. No debe confundirse el uso actual de alergia, o atopia -un conjunto de fenómenos producidos por ciertas sustancias que dan al organismo una sensibilidad especial ante una nueva acción de tales sustancias-, sino en el contexto de la década de los años 1940, reacción inmunológica activa.

En sus posteriores investigaciones (véase Jaffé R, 1946, 1948a, 1948b, 1949, 1950) Jaffé planteara la hipótesis que en muchos de esos casos la miocarditis tenía una naturaleza alérgica;



argumentando posteriormente ser tal como la observada para la faringitis (...von uns (Jaffé) die Hypothese aufgestellt, daß diese in vielen Fällen als allergisch entstanden zu betrachten ist.). Es decir, para la infección por estreptococos. Más aún, debido a la enorme frecuencia y el hecho que era posible la existencia de diferentes etiologías, así como, el excluir aquellas con la presencia de elementos 'irritantes' en el músculo cardíaco, plantea el hecho que no puede solamente concernir a una alergia dirigida contra determinados gérmenes (Bilharzia, Necator, Trypanosoma, etc.). Jaffé, por tanto, asumió que estaría presente una reacción 'alérgica' contra sustancias en el propio corazón, y hacia la cual se sensibiliza al cuerpo, mientras que son posibles posteriores acumulaciones más directamente u otras causas que la liberación del factor.

“Die ungeheure Häufigkeit und die Tatsache, daß ätiologisch verschiedene Krankheiten in Betracht kommen, auch solche, bei denen das Vorhandensein von Erregern im Herzmuskel auszuschliessen ist (Bilharziosis, Necator, Beri-Beri usw.) sprechen dafür, daß es sich nicht nur um eine gegen bestimmte Keime gerichtete Allergie handeln kann. Jaffé nahm daher an, daß eine gegen die eigene Herzmuskelsubstanz gerichtete Allergie vorläge, die bei einem ersten Anfall abgebaut wird und den Körper sensibilisiert, während spätere Anfälle gleicher oder anderer Ursache als auslösender Faktor in Betracht kommen.“
(En Experimentelle allergische Myocarditis, Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 60: 309, 1949)

La miocarditis alérgica experimental

Jaffé busco dar soporte experimental a su hipótesis (Jaffé R, 1946a, 1946b; Jaffé R, Holz, 1948a). En 1946, Jaffé reportó estudios en los cuales conejos y cobayos fueron sensibilizados con suero de caballo o clara de huevo observando cambios en el músculo cardíaco similares a los de las miocarditis crónica humana, pero no tan severos, y que eran similares a los previamente descritos en la literatura. Así, era bien conocido que el corazón puede servir como blanco de una agresión inmunitaria; y que en casos de 'alergia' o de enfermedad por suero posteriores a la administración de proteínas extrañas, no era infrecuente observar manifestaciones cardíacas. Diversas publicaciones en la primera mitad de siglo pasado señalaron que animales experimentales sensibilizados con suero de caballo, suero de vaca, albúmina de huevo o estreptococos muertos, respuestas específicas o inespecíficas, desarrollaban cambios patológicos en el músculo cardíaco comparables a los observados en la miocarditis humana (revisado en Crawford T, Nassim JR, 1951). Así, por ejemplo Longcope ya en 1915 describe las lesiones miocárdicas producidas por repetidas inyecciones intravenosas de proteínas extrañas tales como clara de huevo y suero de caballo (Longcope W, 1915) (Longcope, W. T., Arch. Int. Med., 1915, xv, 1079: 15: 1079, 1915 citado en Miller).

En la continuidad de sus estudios sobre la hipótesis del daño cardíaco por una reacción 'alérgica' específica del huésped, Jaffé y Holz describieron sus estudios en animales inyectados con extracto cardíaco, suero de caballo, clara de huevo y extracto cardíaco en dosis alternantes y en tercer lugar extracto de tejido de corazón y estreptococos. Jaffé y Holz pudieron observar que en animales experimentales inyectados con solamente extracto salino de corazón se producían lesiones idénticas a las de la miocarditis humana, estas eran más severas en los animales que habían recibido suero de otro animal y se hacía con estreptococo eran similares pero más intensas y regulares. Estos resultados fueron interpretados como indicativos que para la producción de una miocarditis se necesitaban dos factores, una respuesta inmunitaria, 'alérgica' general y otra específica contra el corazón. Debe de mencionarse que en una nota al final del artículo mencionan como al terminar el trabajo se publico aquel de Cavelti, (1947) trabajo este clásico al ser considerado el primero en mostrar la lesión cardíaca por estreptococo y soporte de la teoría inmunitaria de la carditis reumática. Con lo cual Jaffé fue pionero en establecer que las lesiones cardíacas en la carditis reumática tenían una base inmunitaria, de reacción contra el propio tejido cardíaco.



Cavelti en 1947 describió sus estudios en los cuales inyectó ratas con una mezcla de los extractos homólogos de corazón y estreptococos del grupo A muertos y produjo anticuerpos, autoanticuerpos, contra el corazón así como lesiones del miocardio en ellos. Sin embargo, otros investigadores (Huprey JH. 1948; Middleton, E et al., 1953; Peck JL et al., 1948) no pudieron confirmar los resultados de Cavelti, a pesar de seguir el mismo protocolo experimental y la inducción de la autoinmunidad por la inmunización con el tejido cardíaco homólogo y heterólogo dio lugar a veces al aspecto de las lesiones cardíacas (miocarditis intersticial) que tenían solamente poca semejanza a las lesiones del carditis reumática. (Revisado en Kaplan MH, 1960; Kaplan MH., Frengley JD, 1969; Unny SK, Middlebrooks BL, 1983).

En ese entonces, finales de la década de 1940, se postulaba que las toxinas del estreptococo alteraban los tejidos del corazón para crear nuevos complejos hapteno-antígeno, que a su vez inician la formación de las reacciones cruzadas entre los estreptococos y el corazón humano. Surgieron a continuación los clásicos estudios de Kaplan de autoanticuerpos en la fiebre reumática al comienzo de la década de 1960.

Los primeros estudios sobre lesiones del corazón en animales como consecuencia de su inmunización con tejido cardíaco estuvieron sujetos a una continua controversia. Así, los trabajos experimentales en la base de la inyección de extractos homólogos de corazón, proteínas extrañas o estreptococo fueron difíciles de reproducir o relacionar con un mecanismo autoinmunitario (Kaplan MH, 1969).

Pero, no así las observaciones de Jaffé y debe mencionarse, a propósito de estos estudios, que tanto en la década de 1960 como posteriormente este trabajo de Rudolf Jaffé es aceptado, citado y comentado; véase como ejemplo Kaplan MH, 1969; Unny SK, Middlebrooks BL, 1983. Estos últimos citan:

"Cardiac lesions were produced in rats that received a mixture of rat heart extract and dead hemolytic streptococci (108). These lesions were characterized by primary myocardial fiber degeneration as well as secondary inflammation. When rabbit heart extract emulsified with paraffin was used to sensitize rabbits, it was found to produce localized degradation of myocardial fibers followed by chronic inflammation (109). When the antiserum was tested with extracts of various organs by a precipitation reaction in agar, it was shown that precipitation occurred only with myocardial and skeletal muscle extracts and not with any other organ extract."

108. Jaffe, R., and E. Holz. *Experimental allergic myocarditis. Exp. Med. Surg.* 6:189-202, 1948

109. Jaffe, R., W. G. Jaffe, and C. Kozma. 1959. *Experimentelle Herzveränderungen durch organspezifische Auto-Antikörper. Frankf. Z. Pathol.* 70:235-245.

Así, Jaffé pudo lograr el evidenciar la producción de las más diversas alteraciones de la miocarditis alérgica, las cuales, sin embargo, diferían en intensidad de la miocarditis humana. Estos cambios eran más moderados y más fuertes si se interconectaban dos formas de alergia. Entre otros, se obtenían buenos resultados si se inyectaba estreptococo muerto y tejido muscular homólogo como igualmente había sido efectuado ese año por Cavelti:

Diese Hypothese suchten wir experimentell zu stützen, und Jaffe sowie Jaffe und Holz haben schon mehrfach über einschlägige Experimente berichtet, in denen wir zeigen konnten, daß es gelingt, durch Erzeugung der verschiedensten Allergien myocarditische Veränderungen zu erzeugen, die sich prinzipiell in keiner Weise, wohl aber graduell von der menschlichen Myocarditis unterscheiden. Die Resultate wurden anscheinend regel-mäßiger und stärker, wenn wir zwei Formen von Allergie miteinander verbanden. U. a. wurden sehr gute Resultate erzielt, wenn wir abgetötete Streptokokken und homologen Herzmuskelextrakt injizierten, so wie es auch Cavelti getan hat." (En Experimentelle allergische Myocarditis, Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 60: 309, 1949)



Antígenos del corazón órgano-específicos y el *Trypanosoma cruzi*

Ehrlich y Morgenroth en 1900 trataron de inducir la formación de anticuerpos contra los propios constituyentes de un animal, autoanticuerpos (Ehrlich P, Morgenroth J, 1900). Es decir, anticuerpos contra antígenos del propio organismo productor de anticuerpos. Pero, todos sus esfuerzos para producir tales autoanticuerpos fueron infructuosos. De sus observaciones Ehrlich y Morgenroth concibieron la teoría del horror autotóxico. Es decir, un animal rechaza producir anticuerpos cuya acción pudiera ser venenosa o destructiva al actuar contra los propios constituyentes del cuerpo. Ehrlich conjeturo que cuando esta ley se violaba pudiera desarrollarse una enfermedad. Muchos años después Burnet y Fenner postularon que debería existir algún mecanismo de reconocimiento a lo propio, al 'yo antigénico', que permitía al aparato inmunitario distinguir en lo propio y lo extraño, entre el 'yo antigénico' y el 'no yo antigénico'. Aún cuando, este mecanismo es una regla general, también lo es el hecho que bajo ciertas condiciones especiales se pueden formar los autoanticuerpos.

En animales experimentales se puede producir la formación de anticuerpos contra algunos antígenos internos, dentro de la célula, o secuestrados donde aparentemente hay un fallo en establecer un reconocimiento a lo propio, al 'yo'. Los más importantes de estos antígenos son los antígenos 'órgano específicos', o sea, antígenos limitados a un órgano en particular. Es así, que desde 1903 -cuando Uhlenhuth mostró que conejos inyectados con lentes bovinas producían anticuerpos que precipitaban extractos de lentes de muchas especies-, se conoce que suspensiones de cerebro, tiroides etc., inyectadas en animales junto con adyuvante de Freund resultan no sólo en la formación de autoanticuerpos, sino, algunas veces, en el desarrollo de lesiones patológicas en el correspondiente órgano.

La búsqueda del desarrollo de alteraciones del tejido miocárdico por un procedimiento de sensibilización data de principios de siglo (véase como ejemplo Gay FP, Shutard SE, 1907; Longcope WT, 1913; entre otros). En su libro editado en 1940 Luís Pescador del Hoyo revisa los muy diversos estudios experimentales mostrando las lesiones funcionales y electrocardiográficas de preparaciones de corazón como consecuencia de la exposición a reacciones atópicas, anafilácticas por suero de animales de otra especie (Pescador L, 1940). Ello llevó al conocimiento de que la enfermedad del suero que se desarrolla posterior a la administración de proteínas extrañas, heterólogas, drogas y vacunas puede mostrar características de comprometimiento cardíaco. Cavelti, quien en 1945 había descrito la existencia de autoanticuerpos contra el corazón en la fiebre reumática, como anteriormente mencionado, en 1947 inyectó conejos y ratas con extractos cardíacos y estreptococos y mostró el desarrollo de anticuerpos contra el corazón. Las alteraciones observadas in vivo serían el resultado de la reacción de dichos anticuerpos y el correspondiente tejido. Sin embargo, Cavelti planteó que el estreptococo no era el responsable de las lesiones ya que ellas no eran observadas en animales tratados con estreptococos muertos (Cavelti PA, 1945; 1947). Lesiones cardíacas fueron posteriormente descritas como resultado de la administración de corazón homólogo y las cuales incluían necrosis miocárdica acumulaciones de linfocitos e histiocitos en intersticio y granulomas intersticiales focales.

Como anteriormente mencionado los primeros estudios sobre lesiones del corazón en animales como consecuencia de su inmunización con tejido cardíaco estuvieron sujetos a una continua controversia. Los trabajos experimentales en la base de la inyección de extractos homólogos de corazón, proteínas extrañas o estreptococo, fueron difíciles de reproducir o relacionar con un mecanismo autoinmunitario. Es en esos años, 1948, que Jaffé y Holz escribieron: "Nuestros experimentos han demostrado que es no solamente una cuestión de la alteración del tejido conjuntivo, sino que encontramos alteraciones en la fibra del músculo y pudimos mostrar que son seguidas por alteraciones exudativas y productivas en el tejido intersticial. Por lo tanto nos adherimos a la opinión expresada en varias ocasiones por Jaffé, que es siempre la fibra del músculo del corazón que se primariamente daña y eso todas las alteraciones posteriores son causadas como una reacción contra la sustancia resorbida de la fibra del músculo del corazón o sus productos metabólicos patológicos que se absorben como resultado del daño".



Posteriores estudios a aquellos de Jaffé en 1948 describieron la producción de lesiones cardíacas en conejos, cobayos, hámster y ratas mediante la inyección repetida de homogenizados de tejidos homólogos y heterólogos, con y sin adyuvante (Davies AM et al., 1964).

Un hecho fundamental en el estudio y entendimiento de los fenómenos inmunitarios y autoinmunitarios en relación con el corazón fue la demostración por Kaplan en 1964 de la existencia en un alto número de pacientes con fiebre reumática de anticuerpos de reacción cruzada entre estreptococos grupo A y fibras musculares cardíacas y por, ambas, precipitación en gel e inmunofluorescencia. Ello sugiere de que estos anticuerpos de reacción cruzada pudieran jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad reumática del corazón (Kaplan MH, 1964; 1969). Kaplan, quien con sus experimentos demostró y sentó las bases de la autoinmunidad en corazón, en 1969 consideró que una interpretación válida de estos hallazgos requería de datos controles respecto a la posible ocurrencia de lesiones inespecíficas en el corazón resultantes de el propio adyuvante, de las múltiples inyecciones del homogenizado tisular o de lesiones cardíacas espontáneas en los mismos animales. Sin embargo, describe:

"In other recent studies, necrotic and degenerative changes were described in myocardium of rabbits injected repeatedly with saline extracts of homologous heart in incomplete Freund's adjuvant. (Jaffe R, 1959). These rabbits produced precipitating antibodies reactive with homologous and heterologous cardiac antigen derived from autolyzed heart.

"These combined data indicate that cardiac lesions related to autoimmunity may be produced experimentally in animals under appropriate conditions." (Kaplan MH, 1969)

Ello es indicativo del reconocimiento y de la aceptación del trabajo de Rudolf Jaffé sobre la producción de anticuerpos contra tejido cardíaco y lesiones miocárdicas simultáneamente.

Estos estudios de Jaffé en referencia por Kaplan son la continuidad de su trabajo publicado en 1959. Jaffé y colaboradores publican sus observaciones sobre la producción de daño miocárdico siguiente a la administración de tejido cardíaco homólogo, extractos salinos, en adyuvante incompleto. Pudieron evidenciar, además de las lesiones cardíacas ya publicadas en 1948, que por la técnica de la prueba de precipitación en gel, inmunodifusión, reacción contra antígenos cardíacos pero no contra suero u otros tejidos homólogos. Más aún que en experimentos, iniciales, se podía observar que el suero de 7 de 14 personas con infarto miocárdico daba la misma reacción de precipitación de difusión en gel y que era positiva en 2 de 3 con enfermedad reumática y especialmente en 9 de 17 sujetos con miocarditis chagásica.

Jaffé y colaboradores plantean en ese momento una explicación o mecanismo sobre el desarrollo de autoanticuerpos y su papel patogénico de la miocarditis chagásica: "Los parásitos en su forma de leishmania viven dentro de las fibras miocárdicas donde se reproducen hasta producir la ruptura de la fibra. En las cercanías del foco parasitario nunca se encuentran focos de inflamación de miocarditis, estos normalmente se localizan alejados de los focos parasitarios. Nosotros suponemos que al estallar las fibras cardíacas no solo se liberan los parásitos sino que sustancias de las fibras cardíacas van a ser reabsorbidas. También los parásitos actúan probablemente como antígeno estimulando la formación de anticuerpos.

Nosotros creemos que las consecuencias de este proceso, es la formación de focos granulomatosos como se ha descrito en el músculo cardíaco, cerebro y otros órganos. La reabsorción de las sustancias de las fibras miocárdicas produce por su lado una autosensibilización con sus consecuencias, es decir, la evolución del proceso, que no se puede detener debido a la continua infección de la fibra cardíaca, destrucción y liberación de las sustancias de dicha fibra.

Así vemos en chagas una sensibilización doble, primero contra el parásito con la consecuente formación del granuloma y segundo contra las sustancias de la fibra miocárdica con la



consecuente miocarditis. Contra los parásitos mismos no se produce probablemente ninguna reacción directa comprobable histológicamente, sino indirectamente a través de la alergia.”:

Die Parasiten in ihrer Leishmania-Form leben innerhalb der Herzmuskelfaser, wo sie sich vermehren, bis schließlich die Faser platzt. In der Umgebung der Parasitenherde finden wir niemals die myokarditischen Entzündungsherde, diese liegen vielmehr stets weitab. Wir nehmen nun an, daß beim Platzen der Herzmuskelfaser nicht nur die Parasiten frei werden, sondern auch die Substanz der Faser selbst resorbiert wird. Auch die Parasiten wirken wahrscheinlich als Antigen und rufen eine Antikörperbildung hervor. Wir glauben, daß die Folge hiervon die Bildung kleiner Granulomherde ist, wie sie im Herzmuskel selbst und im Gehirn und anderen Organen beschrieben ist (A. Ferrari, A. S. Segur, S. Guraid, O. Dena). Die Resorption der Herzmuskelsubstanz führt aber ihrerseits zur Autosensibilisation mit ihren Folgen, d. h. also zu einem fortschreitenden Prozeß, der schon deswegen nicht zum Stillstand kommen kann, weil immer mehr Muskelfasern befallen werden, platzen und immer wieder Herzmuskelsubstanz frei wird.

So sehen wir beim Chagas eine doppelte Sensibilisierung: einmal gegen die Parasiten mit der Folge der Granulombildung, zweitens gegen die Herzmuskelsubstanz mit der Folge der Myokarditis. Gegen die Parasiten selbst erfolgt aber wahrscheinlich keinerlei direkte histologisch nachweisbare Reaktion, sondern nur auf dem Umwege über die Allergie.

De esta manera Jaffé daba forma a su planteamiento inicial de 1937 que las lesiones ‘necrobióticas’ iniciales son la consecuencia directa del agente etiológico y que el proceso que sigue a continuación es dependiente de estas lesiones ‘necrobióticas’. Demostraban por otro lado, la producción de lesiones en el miocardio por medio de la inyección del extracto cardiaco homólogo y con resultados serológicos e histológicos, que las lesiones son similares a las encontradas en miocarditis difusa y crónica.

En 1960 Kozma, Jaffé y Jaffé (Arq. Bras. Cardiol., 1960) describen sus estudios en los cuales procuran comparar la patogenia de la miocarditis provocada por una reacción alérgica a extracto fenol-ácido acético de corazón homólogo con aquella de la miocarditis chagásica y de otras cardiopatías humanas. El extracto de antígeno fue preparado mediante su homogenización en NaCl2; después de la centrifugación el sobrenadante fue tratado con formol, y el sobrenadante después de volver a centrifugar tratado con ácido acético glacial; y posterior a su centrifugación el sobrenadante obtenido fue tratado con sulfato de amonio saturado. El residuo obtenido por centrifugación fue después de lavado, ajustado a una concentración de nitrógeno proteico y probado de que no daba reacción con isoaglutininas naturales, reacción falsa. En estos estudios las lesiones experimentales fueron producidas inyectando por vía intramuscular conejos con extracto cardiaco homólogo en emulsión oleosa y las de enfermedad de Chagas en cobayos y ratones infectados con T. Cruzi.

En la reacción de precipitación por difusión en gel observaron que 16 de los 25 sueros, 64%, de los conejos “hipersensibilizados” dieron una banda de precipitación positiva con extractos de corazón homólogo normal y con extractos de corazón humano, de ratón y cobayo. 12 de 16 sueros, 75%, “hipersensibilizados” dieron positivo en extractos de corazón humano con miocarditis chagásica, 60% con fiebre reumática, 70 con infarto y 0% con otras cardiopatías. El estudio de anatomía patológica indicó que en los casos humanos con diagnóstico de miocarditis crónica chagásica no se observaban parásitos, más si lesiones necrobióticas con infiltrados redondeados, en forma difusa, típicos de miocarditis difusa crónica.

Los corazones de los conejos eran grandes y flácidos con aumento de peso cerca del doble lo normal. Al examen histológico se observó en todos ellos lesiones necrobióticas en las fibras musculares. Estas se caracterizaban por desaparición del núcleo, alteraciones en el citoplasma que se observa ‘turbio’ y con granulaciones y finalmente por la desaparición de la fibra. Ellas



pueden ser extensas o circunscritas dependiendo del grado evolutivo de la enfermedad, mostrando lesiones más intensas en los animales con lesiones inmunológicas (serología?) positivas. En los animales que sobrevivieron más de seis meses se apreció que los procesos de regresión eran mucho menos nítidos presentando en su lugar infiltrados de células redondas de distribución focal o difusa, mostrando un cuadro típico de miocarditis inespecífica.

Los autores hacen, finalmente, un enunciado basado en su interpretación de las observaciones histológicas y serológicas en los animales inmunizados con tejido cardíaco homólogo: “inicialmente hay una reacción directa del agente etiológico (bacteria, virus, parásito) sobre las fibras miocárdicas que son destruidas liberando su protoplasma celular. Este, a su vez, va a actuar como un endoantígeno, provocando la formación de autoanticuerpos con características citotóxicas contra las restantes células miocárdicas. Explicando así mismo el aspecto difuso de la lesión.”.

Jaffé y colaboradores en 1961 publican en su conjunto las observaciones sobre la enfermedad de Chagas bajo el título “Bemerkungen zur Pathogenese der Chagaskrankheit”, consideraciones sobre la patogénesis de la enfermedad de Chagas, y en el cual se puede leer:

“En el presente trabajo se describen nuevos conceptos sobre la evolución y la patogénesis de la enfermedad de Chagas.

1. En los pacientes con tripanosomas en la corriente sanguínea, se produce una reacción tóxica-alérgica, lo cual puede ser demostrado con la técnica de fijación de complemento según Machado-Guerrero. En los órganos de estos pacientes se encuentran alteraciones anatomopatológicas y alteraciones circulatorias como edemas, hiperemia y muchas veces alteraciones en las paredes de los vasos, en su mayoría en el pericardio y las meninges.

2. La ruptura de la célula portadora de leishmania se produce por una desintegración de algunas de las leishmanias a causa de una posible reacción tóxica, quedando así liberadas leishmanias, las cuales se transforman en tripanosomas y así empieza otra vez el ciclo biológico.

Las células muertas con los parásitos muertos producen nudos granulomatosos, este fenómeno puede ser observado especialmente en procesos agudos y experimentales en animales.

3. Con respecto a la patogenia de la miocarditis chagásica, los resultados obtenidos hasta ahora nos permiten formar la siguiente hipótesis:

Las células desintegradas necróticas liberan sustancias con efecto antigénico, produciendo así auto-anticuerpos con características citotóxicas contra el mismo órgano que los produjo, formando lesiones difusas, típicas de miocarditis crónicas.

Este proceso se continúa mientras que hay necrosis de las células cardíacas manteniéndose así un estado crónico.”

Este planteamiento es constitutivo de una hipótesis en la cual la miocarditis crónica chagásica o cardiopatía crónica chagásica, es debida a un proceso autoinmune contra antígenos intracelulares liberados como consecuencia de la ruptura de la fibra miocárdica por la multiplicación de las formas leishmanias en su interior. Es decir, Jaffé nos plantea la hipótesis de autoinmunidad vigente en esos años: autoinmunidad frente un antígeno órgano específico secuestrado y liberado por el daño celular.

En 1975 Antonio Teixeira y colaboradores en su artículo describiendo la “producción de lesiones en conejos similar a aquellos de la enfermedad crónica de Chagas en el hombre” describe:

Sera of rabbits inoculated with T. cruzi contain antibodies that react with muscle structures of normal rabbits, rabbits inoculated with T. cruzi, and rabbits injected with T. cruzi antigens, as shown by immunofluorescent technics. Failure to absorb antibodies of sera of rabbits inoculated with T. cruzi with homogenates of rabbit heart cells appears to indicate that these animals contain antibodies of two sources,



i.e., antibodies specific to muscle cell antigens and antibodies specific to T. cruzi antigens. Furthermore, absorption of heart cell antibodies with the total homogenate and the cytosol and not with the particulate fractions of T. cruzi suggests that the cytosol of the parasite contains a soluble common antigen to myofibers. These observations are in general agreement with those of Kozma, Jaffe, and Jaffe,²¹ who showed antiheart antibodies in sera of patients with Chagas' disease by immunodiffusion in gels. Based on Jaffe and Holz's²² previous work on "experimental allergic myocarditis," Kozma et al.²¹ concluded that parasitism of myofibers by T. cruzi would release autoantigens with formation of antibodies to heart cells.

Con lo cual se reconoce la validez del trabajo y hallazgos de Rudolf Jaffé, su hipótesis e ideas que por tantos años persiguió así como la precedencia de las mismas.

Finalmente es de reseñar que la presencia de anticuerpos contra el corazón que había sido previamente observado en hasta en un 80% de cobayos y ratones infectados con Trypanosoma cruzi por Kozma y Jaffé en 1962 (Kozma C et al., 1962) fue posteriormente reportada por Kozma (Kozma C, 1962) en el 84% de los pacientes con la forma cardíaca crónica enfermedad de la enfermedad de Chagas tenían anticuerpos contra corazón demostrables por pruebas de difusión en gel.

Bibliografía

- Acquatella H. Avances recientes en miocardiopatía chagásica. Rev. Española Cardiol., 51: 152-157, 1998
- Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, Fuenmayor C, Gonzalez N, Percoco G, Borges R, Guevara P, Ramirez JL. Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients. Am J Trop Med Hyg., 60(5): 726-732, 1999
- Bauer J, 1913
- Beauyon O. Biografía del Hospital Vargas. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas. 1961
- Benaim Pinto H, Drayer Brito A. Contribución al estudio etiológico de la miocarditis crónica en Venezuela: I. Valoración de la enfermedad de Chagas como agente de cardiopatía crónica. Arch. Ven. Pat. Trop. Par. Med., I(2): 94-134, 1949
- Bickel G, Fabre J, Blanc W. [Allergic heart diseases. I. Experimental study.] Archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, 49(5):401-418, 1956
- Blandenier de Suárez CA. Contribución al estudio de la enfermedad de chagas: parasitismo de la fibra miocárdica en la miocarditis crónica. Tesis Doctoral. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Caracas. 2006
- Bonfa E, Viana VS, Barreto AC, Yoshinari NH, Cossermelli W. Autoantibodies in Chagas' disease: an antibody cross-reactive with human and Trypanosoma cruzi ribosomal proteins. J. Immunol., 150: 3917-3923, 1993
- Brass K. R. Rudolf Jaffé (10, 14, 1885 - 3, 13, 1975). Verh. Dtsch. Ges Path., 59: 634-640, 1975



- Bruun E. Experimental Investigations in Serum Allergy. Oxford University Press. London. 1940
- Brunni Celli B. In Memoriam. Profesor Doctor Rudolf Jaffe, Gac. Med. Caracas, 84: 177-187, 1976
- Bulcão Portela-Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA. Doença de Chagas crônica: do xenodiagnóstico e hemocultura à reação em cadeia da polimerase Chronic Chagas' disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction. Ver. Saúde Pública, 37(1):107-115, 2003
- Carbonell LM. Investigación de nidos leishmánicos con corazones con miocarditis y xenodiagnóstico positivo. Tesis Doctoral, Fac Medicina, UCV. Rev Pol. Caracas, 18: 87-95, 1949
- Cavelti PA. Autoantibodies in rheumatic fever. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 60: 376, 1945
- Cavelti PA. Studies in the pathogenesis of rheumatic fever 1 and 2. Arch. Pathol., 44 (1): 1-27, 1947
- Cavelti, PA. Studies on the pathogenesis of rheumatic fever. II. Cardiac lesions produced in rats by means of autoantibodies to heart and connective tissue. Arch. Pathol. 44: 13-27, 1947
- Chagas C. Nova tripanosomíase humana. Inst Oswaldo Cruz. 1:159, 1909
- Chagas C. Nova entidade morbida da homen. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 3: 219-275, 1911
- Chagas C. Processos patogênicos da tripanosomíase americana. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 8(2): 37-60, 1916
- Chagas C, Villela E. Forma cardíaca de tripanosomíase americana. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 14: 5-61, 1922
- Cheever AW, Kamel IA, Elwi AM, Mosimann JE, Danner R, Sippel JE. Schistosoma mansoni and S. haematobium infections in Egypt. III. Extrahepatic pathology. Am. J. Trop. Med. Hyg., 27(1 Pt 1): 55-75, 1978
- Cheever AW. Comparison of pathologic changes in mammalian hosts infected with Schistosoma mansoni, S. japonicum and S. haematobium. Mem Inst Oswaldo Cruz. 82 Suppl 4:39-45, 1987
- Crawford T, Nassim JR. Cardiac lesions in rabbits following injections of horse serum. J. Pathol., Bacteriol., 63, 4: 619-628, 1951
- Crowell BC. The acute form of American Trypanosomiasis: Notes on its pathology, with autopsy report and observations on Trypanosomiasis Cruzi in animals. Am. J. Trop. Med., s1-3(5), 425-454, 1923
- Cuenca H. La forma cardíaca de la enfermedad de Chagas con presentación de nuestro primer caso. Gac. Med. Caracas, 42(23): 361-365, 1935
- Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingales B, De Messias I, Stolf N, Bellotti G, Patarroyo ME, Pilleggi F, Kalil J. Autoimmunity in Chagas' disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant Trypanosoma cruzi antigen. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 92: 3541-3545, 1995
- Davies AM, Laufer A, Gery I, Rosenmann E. Organ specificity of the heart. III. Circulating antibodies and immune-pathological lesions in experimental animals. Arch. Path., 78: 369, 1964



- Dias E, Laranja FS, Nobrega G. Doença de Chagas. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 43(3):495-582, 1945
- Dias E, Laranja Fs, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. Circulation, 14(6):1035-60, 1956
- Dominici SA. De las miocarditis crónicas en Venezuela. Gac. Med. Caracas, 52, 150-164, 1944.
- Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine. Berl. Klin. Wochenschr., 37: 453-458, 1900.
- Elias FE, Vigliano CA, Laguens RP, Levin MJ, Berek C. Analysis of the presence of Trypanosoma cruzi in the heart tissue of three patients with chronic Chagas' heart disease. Am. J. Trop. Med. Hyg., 68(2): 242-247, 2003
- Engman DM, Leon JS. Pathogenesis of Chagas heart disease: role of autoimmunity. Acta Trop., 81(2): 123-132, 2002
- Espinosa E, Kaplan MH. Antigenic analysis of human heart tissue. Further characterization of an organ-specific antigen of heart tissue. J Immunol., 106(3): 611-618, 1971
- Ferrari I, Levin MJ, Wallukat G, Elies R, Lebesgue D, Chiale P, Elizari M, Rosenbaum M, Hoebeke J. Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein P0 of Trypanosoma cruzi and a functional epitope on the human b1-adrenergic receptor. J. Exp. Med., 182: 59-65, 1995
- Fox R, Jones A Vascular pathology in rabbits following administration of foreign protein. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 55: 1079, 1915
- Gay FP, Shutard SE. On serum anaphylaxis in the guinea-pig. Jour. Med. Res., n.s., 111: 143-180, 1907
- Gell PGH, Coombs RRA. Clínica Inmunológica. Salvat Ed. SA. Barcelona. 1965
- Gil Yépez C, Puigbó JJ, Carbonell L, Beker S, Wuani H. Sorpresas en el diagnóstico de una miocarditis crónica. Rev. Pol. Caracas, 25(140): 5-12, 1957
- Giordanengo L, Fretes R, Diaz H, Cano R, Bacile A, Vottero-Cima E, Gea S. Cruzipain induces autoimmune response against skeletal muscle and tissue damage in mice. Muscle Nerve, 23(9): 1407-1413, 2000
- Girones N, Rodriguez CI, Basso B, Bellon JM, Resino S, Munoz-Fernandez MA, Gea S, Moretti E, Fresno M. Antibodies to an epitope from the Cha human autoantigen are markers of Chagas' disease. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 8(6):1039-1043, 2001a
- Gironès N, Rodriguez CI, Carrasco-Marin E, Hernaez RF, de Rego JL, Fresno M. Dominant T- and B-cell epitopes in an autoantigen linked to Chagas' disease. J. Clin. Invest., 107: 985-993, 2001b
- Girones N, Fresno M. Etiology of Chagas disease myocarditis: autoimmunity, parasite persistence, or both? Trends Parasitol., 19, 19-22, 2003
- Guinazu N, Pellegrini A, Giordanengo L, Aoki MP, Rivarola HW, Cano R, Rodrigues MM, Gea S. Immune response to a major Trypanosoma cruzi antigen, cruzipain, is differentially modulated in C57BL/6 and BALB/c mice. Microbes Infect., 6(14):1250-1258, 2004
- Higuchi ML, Brito T, Reiss MM, Barbosa AJA, Belloti G, Pereira- Barreto AC, Pileegi F. Correlation between Trypanosoma cruzi parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. Cardiovasc. Pathol., 2: 101-106, 1993



- Huprey JH. The pathogenesis of glomerulonephritis. A reinvestigation of the autoimmune hypothesis. J. Pathol. Bacteriol., 60: 211-218, 1948
- Iriarte DR. Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Bol. M. S. A. C. pp. 563-656 y en folleto, Edit. Suramérica, Caracas. 1936.
- Iriarte DR. Enfermedad de Chagas. Reservorios. Gac. Méd. Car. XLIV. 1937.
- Iriarte DR. Trabajos científicos. Caracas, Edit. Élite, Caracas. 1937. Ed. Universal, 1983
- Iriarte DR. Investigaciones parasitológicas y entomológicas sobre la enfermedad de Chagas. Bol. Lab. Cli. L. R., I(3): 45-64, 1941
- Iriarte DR. Xenodiagnóstico y reacción de Machado Guerreiro en la enfermedad de Chagas. Bol. Lab. Cli. L. R., II(5): 102-107, 1941
- Iriarte DR. Estudios de Patología Tropical. Imp. de la Lotería., Caracas. 1942
- Jaffé R. Resumen del material de anatomía patológica recogido por mí durante el primer año de mi estadía en Venezuela. Rev. Policlínica Caracas, VIII (36): 2361-2369, 1937a
- Jaffé R: Sobre la miocarditis crónica como causa de muerte en Venezuela. Bol Hosp., 36: 112-126. 1937b
- Jaffe, E. Comunicaciones sobre la patología geográfica de Venezuela II, Rev. Pol. Caracas, 8: 41: 2773-2784, 1938
- Jaffé R. Sobre la patogenia de las lesiones anatomopatológicas bilharzianas. Rev. Pol. Caracas I(50): 3221-3345, 1940
- Jaffe R. Consideraciones sobre la patogenia de las miocarditis. Rev. Venez. Sanid. Asist. Soc., 8: 85-93, 1943
- Jaffé R. General considerations on pathenogenesis: syphilitic aortitis, myocarditis, hepatic cirrhosis. J. Lab. Clin. Med., 29: 139-148, 1944
- Jaffé R, Neuburger K, 1944
- Jaffé R. Las lesiones miocárdicas y hepáticas en animales alérgicos. Rev. Sudamer. Morf. 4: 107, 1946a
- Jaffe, R. Myocarditis cronica als selbstaendiges krankheitsbild. Cadiologia 10: 402, 1946b
- Jaffé R, Holtz E. Miocarditis alérgica en material humano y experimental. Arch. Soc. Argent. Anat., 10: 177-198, 1948
- Jaffé R, Holtz E. Experimental allergic myocarditis. Ex Med Surg, 6: 189-202, 1948
- Jaffé R, Holz E. Experimentelle allergische myocarditis erzeugt durch injektion homologen herzextracts und homologen leberextracts. Frankfurter Zeitschrift Patologie, 60(3-4): 309-315, 1949
- Jaffé R, Di Prisco J. El efecto de los antihistamínicos sobre la miocarditis experimental alérgica. Acta Cient. Venezolana, 1(3): 120-123, 1950
- Jaffé R. Zur geographischen Pathologie von Venezuela. Münch. Med. Wochenschr., 95(7): 209-212, 1953a
- Jaffé R. Consideraciones sobre la patología geográfica de Venezuela. Acta Cient. Venezolana, 4: 86-88, 1953b



- Jaffé R, Gavaller B, Domínguez A. Importancia del factor "hipovitaminosis B1" en la miocarditis alérgica experimental. *Anal. Venezol. Pat, Trop.*, 2: 183-187, 1954
- Jaffé R. Chronic myocarditis in Venezuela. *Schweiz. Z. Path. Bakt.*, 18: 942-945, 1955
- Jaffé R, Jaffé W, Gavaller B. Weitere Untersuchungen über die durch Avitaminose B1 erzeugte allergische Myocarditis bei der Ratte. *Frankf. Ztschr. Path.*, 67: 456-460, 1956
- Jaffé R, Jaffé W, Kozma C. Experimentelle Herzveränderungen durch organ-spezifische Auto-Antikörper. *Frankfurt Z. Pathol.*, 70: 235, 1959
- Jaffé R, Domínguez A, Kozma C, Gavallér BV. Bemerkungen zur Pathogenese der Chagaskrankheit. *Z. Tropenmed. Parasitol.*, 12: 137-146, 1961
- Jaffé R, Domínguez A, Gavaller BV, Kozma C, Suarez JA. Observaciones sobre las lesiones orgánicas en la enfermedad de Chagas y su patogenia. *Arch. Venez. Med. Tropical*, z. Z. im Druck.
- Jedeloo G, Lignac GOE. The biotherapeutic action of *T. cruzi* on tarcarcinoma in mice. *J. Nat. Câncer Inst.*, 10: 809-813, 1950
- Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 48: 348-357, 1993
- Kaplan MH. Immunologic studies of heart tissue. I. Production in rabbits of antibodies reactive with an autologous myocardial antigen following immunization with heterologous heart tissue. *J. Immunol.*, 80(4):254-267, 1958
- Kaplan MH. Immunologic studies of heart tissue. II. Differentiation of a myocardial sarcoplasmic antigen and cardioplin. *J. Immunol.*, 80(4): 268-77, 1958
- Kaplan MH. The concept of autoantibodies in rheumatic fever and in the postcommisurotomy state. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 86:974-991, 1960
- Kaplan MH, Meyeserian M, Kushner I. Immunologic studies of heart tissue. IV. Serologic reactions with human heart tissue as revealed by immunofluorescent methods: isoimmune, Wassermann, and autoimmune reactions. *J. Exp. Med.*, 113:17-36, 1961
- Kaplan MH. Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. III. Presence in human sera of streptococcal antibody cross-reactive with heart tissue. Association with streptococcal infection, rheumatic fever, and glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 119: 651-666, 1964
- Kaplan MH. Autoimmunity to heart. In: Miescher PA, Müller-Eberhard HJ. *Textbook of Immunopathology*. Grune & Stratton. New York. vol. 2, p. 647. 1969
- Kaplan MH, Frengley JD. Autoimmunity to the heart in cardiac disease. Current concepts of the relation of autoimmunity to rheumatic fever, postcardiotomy and postinfarction syndromes and cardiomyopathies. *Am. J. Cardiol.*, 24: 459-473, 1969
- Kaplan MH et al., 1971 es espinosa y kaplan
- Kawano H, Hayashi T, Koide Y, Toda G, Yano K. Histopathological changes of biopsied myocardium in Shoshin beriberi. *Int. Heart J.*, 46(4):751-9, 2005
- Kierszenbaum F. Chagas' disease and the autoimmunity hypothesis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 12: 210-223, 1999
- Klinge D. Die Eiweissüberimpfindlichkeit (gewebsanaphylaxie) der Gelenke. *Ziegl. Beitr. zur Pathol.*, 83: 186, 1929
- Klyueva NF, Roskin G. Cancerolytic substance of *T. cruzi*. *Amer. Rev. Soviet Med.*, 4: 127-129, 1946



- Klyueva NF. Paths of cancer bioterapy. Amer. Rev. Soviet., 4: 408-410, 19⁷
- Köberle F, Nador E. Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. Rev Paul Med. 47(6): 643-61, 1955
- Köberle F. Ueber das Neurotoxin des Trypanosoma cruzi. Zbl. Allg. Path., 95: 467-475, 1956
- Köberle F, Alcântara FG. Mecanismo da destruição neuronal do sistema nervoso periférico na moléstia de Chagas. Hospital, 57: 1057-1062, 1960
- Köberle F. Patología y anatomía patológica de la enfermedad de Chagas. Bol Oficina Sanit. Panam., 51: 404-428, 1961
- Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. Adv. Parasitol., 6: 63-116, 1968
- Kozma C, Jaffe R, Jaffe W. Estudo experimental sobre a patogenia das miocardites. Arq. Bras. Cardiol., 13:155-61, 1960
- Kozma C, Jaffé R. Organspezifische Antikörperbildung sowie deren Nachweis durch Latex -Präzipitation
- Kozma C. Über den Nachweis spezifischer herzautoantikörper bei der Chagas myokarditis. Z. Tropenmed. Parasitol., 13: 175-180, 1962
- Lachman PJ. Auto-allergy. En: Gell PGH, Coombs RRA, Eds. Clinical Aspects of Immunology. F.A. Davis Co. Philadelphia. 1968
- Laranja C. Evolución de los Conocimientos sobre la Cardiopatía de la Enfermedad de Chagas. Traducción por JF Torrealba y A. Díaz Vázquez. Imprenta Nacional. Caracas. 1954
- Laranja F, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas disease. A. Clinical, epidemiologic and pathologic study. Circulation, 14:1035-1060, 1956
- Leon, J.S. and Engman, D.M. Autoimmunity in Chagas heart disease. Int. J. Parasitol. 31, 555-561, 2001a
- Leon JS, Wang K, Engman DM. Myosin autoimmunity is not essential for cardiac inflammation in acute Chagas' disease. J. Immunol. 171(8): 4271-4277, 2003
- Leon JS, Daniels MD, Toriello KM, Wang K, Engman DM. A cardiac myosin-specific autoimmune response is induced by immunization with Trypanosoma cruzi proteins. Infect Immun. 72(6): 3410-3417, 2004
- Liccioni H. Miocarditis subagudas y crónicas. Rev. Pol. Caracas, 13: 262-279, 1944
- Longcope WT. The production of experimental nephritis by repeated proteid intoxication. J. Exp. Med., 18: 687-703, 1913
- Longcope WT. Effect of Repeated Injections of Foreign Protein on the Heart Muscle. Arch. Int. Med., 15: 1079, 1915
- Maekelt GA. Los primeros resultados con la reacciona de fijación de complemento para el diagnostico de la enfermedad de, chagas en el Hospital Vargas de Caracas. Arch. Hosp. Vargas, 3: 252-272, 1959
- Manson-Bahr F. Enfermedades Tropicales. 14th Ed. Salvat. Barcelo. 1948
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation, 115(9): 1109-23, 2007



- Masuda, M. Masuda MO, Levin M, De Oliveira SF, Dos Santos Costa PC, Bergami PL, Dos Santos Almeida NA, Pedrosa RC, Ferrari I, Hoebeke J, Campos de Carvalho AC. Functionally active cardiac antibodies in chronic Chagas' disease are specifically blocked by Trypanosoma cruzi antigens. FASEB J. 12, 1551–1558, 1998
- Mayer M, Rocha Lima H. Zur Entwicklung von Schizotrypanum cruzi in Saengatieren. Arch Schisffs u Tropen Hyg 16: 90-94, 1912
- Mayer M, Rocha Lima H. Zum Verhalten von Schizotrypanum cruzi in Warmblütern u. Arthropoden. Arch, f. Sch. u. Tropenhyg., Beihte. Bd., 18(5): 101-136, 1914
- Mayer M, Pífano C., Félix. O diagnostico da molestia de Chagas por intradermoreação con cultivo de Schizotrypanum cruzi. Brasil Medico. LV(18): 317-319, 1941a
- Mayer M, Pífano F. Nuevos metodos para el diagnostico de la enfermedad de chagas. Revista de Sanidad y Asistencia Social. Rev. San. Asis. Soc., VI (3): 311-316, 1941b
- Mayer M, Pífano F, Medina R. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Venezuela. XII Conf. Sanit. PanamCuaderno Amarillo N° 30, Caracas, 1946 Editorial Grafolit, Caracas. 1946
- Middleton E, Middleton EB, Seegal BC. Effect of injecting rats with homologous renal tissue mixed with adjuvants or streptococci. Arch. Pathol., 56: 125-134, 1953
- Miller C. P. Spontaneous Interstitial Myocarditis In Rabbits. The Journal Of Experimental Medicine VOL. XL: 543-551
- Minoprio P. Parasite polyclonal activators: new targets for vaccination approaches? Int. J. Parasitol., 31(5-6): 588-91, 2001
- Moore, FF et al., 1947
- Morris W, Knauer CM. Cardiopulmonary manifestations of schistosomiasis. Semin Respir Infect. 12(2):159-70, 1997
- Muhlen P. Trypanosomiasis humana. Revista Del Instituto Bacteriologico "Dr. Carlos G. Malbran", 4(3): 290-323, 1925
- Novoa Montero D. Revisión Histórico Bibliográfica de la Enfermedad de Chagas. Especial Referencia a Venezuela. Énfasis en los Estudios Epidemiológicos. Universidad de los Andes. Facultad de Medicina. Mérida. 1979
- Peck, J. L., and L. Thomas. Failure to produce lesions or autoantibodies in rabbits by injecting tissue extracts, streptococci and adjuvants. Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 69: 451-453, 1948
- Pescador del Hoyo L. Los Trastornos Cardiacos de Naturaleza Alérgica. Editorial Miguel Servet. Madrid. 1940
- Pífano CF. Algunas investigaciones para el estudio de la Esquizotripanosis Americana o enfermedad de Chagas en los Valles del Yaracuy: Resultados del xenodiagnóstico en enfermedades experimentales y humanas. Pub. Asoc. Med. Yaracuy, 1(1): 3-9, 1938
- Pífano C., F. La enfermedad de chagas en Venezuela. Bol. Ofic. Sanit. Panamericana, 19(10): 984-988, 1940
- Pífano F. La enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy, Venezuela; Caracas Médico, 1103, 1940
- Pífano CF. La enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy. Gac. Med. Caracas, 48(7): 244-246, 1941



- Pifano F, Mayer M, Medina R, Benaim Pinto H, Domínguez E. Nouvelle Trypanosomiase humaine de la région néotropicale produite par le Trypanosoma rangeli Tejera, 1920; Bull. Soc. Path. Exot., 41, 671, 1948
- Pifano C F. Evaluación de los procedimientos de laboratorio empleados En el diagnostico de la enfermedad de chagas. Bol. Ofic. Sanit. Panamericana, 563-571, 1960
- Pifano C., Felix; Guerrero, Lacenio. Campaña contra la enfermedad de chagas en Venezuela. Bol. Ofic. Sanit. Panamericana, 54(5): 396-414, 1963
- Roskin G. Toxin therapy of experimental cancer. The influence of protozoan infection upon transplant-cancer. Amer. Rev. Soviet Med., 4: 111-115, 1946.
- Santos-Buch CA, Teixeira AR. The immunology of experimental Chagas' disease. 3. Rejection of allogeneic heart cells in vitro. J. Exp. Med., 140(1): 38-53, 1974
- Saphir O. Myocarditis: a general review, with an analysis of two hundred and forty cases. Arch. Pathol., 32: 1000-1051, 1941
- Seijas, J. V.-Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas en el Estado Carabobo; Tesis Doctoral, 1945, Caracas; Bol. Hosp., 45: 61-93, 1946
- Suárez C de. Contribución de los anatomopatólogos venezolanos al estudio de la Miocarditis Chagásica en nuestro país. CAIBCO. Vitae: Academia Biomédica Digital N° 18, 2004
<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeDieciocho/Articulos/Anatomiapatalogica/ArchivosHTML/miocarditis.pdf>
- Teixeira AR, Santos-Buch CA. The immunology of experimental Chagas' disease. II. Delayed hypersensitivity to Trypanosoma cruzi antigens. Immunology, 28(3): 401-410, 1975
- Teixeira AR, Teixeira ML, Santos-Buch CA. The immunology of experimental Chagas' disease. IV. Production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas' disease in man. Am. J. Pathol., 80(1): 163-80, 1975
- Topley WW. Elementos de Inmunidad. Espasa Calpe, SA. Madrid. 1935
- Torrealba JF. La enfermedad de Chagas, una segunda serie de xenodiagnosis. El primer caso de forma cardiaca pura descrito en Venezuela. Gac. Med. Caracas, 42: 24:373-37, 1935
- Torrealba JF. El primer caso de enfermedad de Chagas diagnosticado en Zaraza por empistaje debido al edema monocular, conjuntivitis esquizotripanosómica o signo de Romaña. Gac. Med. Caracas, 44(21): 321-323, y 337-339, 1937
- Torrealba JF. La enfermedad de Chagas. Gac. Méd. Caracas, 47(23): 442-450; 47(24): 375-382, 1939
- Torrealba JF Resumen de la práctica del xenodiagnóstico para la enfermedad de Chagas en Zaraza (Guárico, Venezuela). Rev. Med. Vet. Parasitol., 2: 25-43, 1940
- Torrealba JF. Breves consideraciones sobre la choza venezolana y la enfermedad del chagas (Conferencia). Investigaciones sobre Enfermedad de Chagas en Zaraza (Estado Guárico - Venezuela). Tipografía Garrido. Fasc. IV, pp. 310-322. Caracas. 1953
- Torrealba JF. Investigaciones sobre enfermedad de Chagas en Zaraza. Estado Guárico, Venezuela. Fasc. I., Caracas: Lit. Del Comercio; 1943, Fasc. II-IV, Caracas: Tip. Garrido; 1946, 1951, 1953.



- Torres CM. Patogenia de la miocarditis cronica en la 'enfermedad de Chagas'. Sociedad Argentina de Patología Regional del Norte, Quinta Reunión. 9,2: 902-916, 1929
- Torres CM. Sobre a anatomia patologica da doença de Chagas. Mem. Inst. Oswaldo, Cruz 36: 391-404, 1941
- Unny SK, Middlebrooks BL. Streptococcal rheumatic carditis. Microbiol. Rev., 47(1): 97-120, 1983
- Van Voorhis W, Schlekewy L, Trong HL. Molecular mimicry by Trypanosoma cruzi: the FL-160 epitope that mimics mammalian nerve can be mapped to a 12-aminoacid peptide. Proc. Natl Acad. Sci., USA, 88: 5993-599, 1991
- Vianna G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da "Molestia de Carlos Chagas" (Esquizotripanose humana ou tireoidite parasitaria). Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 3(2): 276-294, 1911
- Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine JR, Egan RW. Chronic thyroiditis and autoimmunization. JAMA, 164: 1439-1447, 1957
- WHO. WHO Technical Report Series. Control of Chagas disease. A Second report of the WHO Expert Committee. Geneve. 2002
- Wilcocks C, Manson-Bahr PEC. Manson's Tropical Diseases. 17th Ed. Baillière Tindall. London. 1972
- Yorke W. Chagas' disease. a critical review. Trop. Dis. Bull., 34(4): 275-300, 1937

Rudolf Jaffé: bibliografía

- Jaffe R. Resumen del material de anatomía patológica recogido por mí durante el primer año de mi estadía en Venezuela. Rev. Policlínica Caracas, VIII (36):2361-2369, 1937
- Jaffe R. Sobre la miocarditis crónica como causa de muerte en Venezuela. Bol. de los Hosp.. 36 (3):112-126, 1937
- Jaffe R. Consideraciones sobre la patogenia de las miocarditis. Rev. Venez. Sanid. Asist. Soc., 8:85-93, 1943
- Jaffe R. Sobre la patogenia de las lesiones anatomopatológicas bilharzianas. Rev. Policlínica Caracas I (50):3221-3345, 1940
- Jaffé R. Consideraciones sobre la patogenia de la miocarditis. Rev. Sanid. Asist. Soc., (Caracas), 8:85-93, 1943
- Jaffé R. General considerations on pathenogenesis: syphilitic aortitis, myocarditis, hepatic cirrhosis. J. Lab. Clin. Med., 29: 139, 1944
- Jaffé R. General considerations on pathenogénesis: syphilitic aortitis, myocarditis, hepatic cirrhosis. J. Lab. Clin. Med., 29: 139, 1944
- Jaffé R. Las lesiones miocarditis y hepáticas en animales alérgicos. Rev. Sudam. Morfol., 4: 107-121, 1946
- Jaffe, R.: Myocarditis cronica als selbstaendiges krankheitsbild. Cadiologia 10: 402, 1946



- Jaffé R, and Holtz E. Experimental allergic myocarditis Ex. Med. Surg., 6: 189-202, 1948
- Jaffé R, Holz E. Miocarditis alérgica en material humano y experimental. Arch. Soc. Argentina Anat. Normal y Patológica. 10: 177, 1948
- Jaffé R, Holz, E. Experimentelle allergische Myocarditis, erzeugt durch Injektion homologen Herzextracts und homologen Leberextracts. Frankfurter Zeitschrift Pathologie 60: 309-315, 1949
- Jaffé R, DiPrisco J. El efecto de los antihistamínicos sobre la miocarditis experimental alérgica. Acta Cient. Venezolana, 1: (3) 120-123, 1950
- Jaffé R. Zur geographischen Pathologie von Venezuela. Münch. Med. Wochenschr. 95(7): 209-212, 1953
- Jaffé R, Gavaller B, Domínguez A. Importancia del factor "hipovitaminosis B1" en la miocarditis alérgica experimental. Anal. Venezol. Pat, Trop., 2:183-187, 1954
- Jaffé R, Jaffé W, Gavaller B. Weitere Untersuchungen über die durch Avitaminose B1 erzeugte allergische Myocarditis bei der Ratte. Frankf. Ztschr. Path., 67:456-460, 1956
- Kozma C, Jaffé R, Jaffé WG. Estudios de autoanticuerpos en miocarditis alérgica experimental. Rev. Latinoamer. Anat. Patol., 2: 109-117, 1958
- Jaffé R, Jaffé W, Kozma C. Experimentelle Herzveränderungen durch organ-spezifische Auto-Antikörper. Frankfurt Z. Pathol. 70:235, 1959
- Kozma C, Jaffe R, Jaffe W. Estudo experimental sôbre a patogenia das miocardites. Arq. Bras. Cardiol., 13:155-161, 1960
- Jaffe R. Über Befunde an den Herzganglien bei Chagas-Myokarditis Klin Wochenschr., 39:1083-1084, 1961
- Jaffe R, Dominguez A, Kozma C, von Gavaller B. Bemerkungen zur Pathogenese der Chagaskrankheit [Remarks on the pathogenesis of Chagas' disease]. Z Tropenmed. Parasitol., 12:137-146, 1961
- Dominguez A, Jaffe R. Beiträge zur Biologie des Entwicklungszyklus von Trypanosoma cruzi im infizierten Organismus. Z Tropenmed Parasitol., 13:304-8, 1962
- Kozma C, Jaffe R. [Organ-specific antibody formation and its demonstration by latex precipitation.] Verh Dtsch Ges Pathol., 46:185-187, 1962
- Andrade ZA, Andrade SG. A patogenia da miocardite crônica chagásica: a importância das lesões isquêmicas. Arq. Bras. Med., 45: 279-288, 1955
- Andrade AZ. Anatomia patológica da Doença de Chagas. Revista Goiana de Medicina, 4(2): 103-119, 1958
- Benaim Pinto H. Resultados preliminares de una encuesta de reconocimiento sobre la enfermedad de Chagas y Tripanosomiasis rangeli en un sector del Valle de Caracas (Petare, Estado. Miranda). Rev. Pol. Caracas, 18: 103-117, 1949
- Benaim Pinto H. Aspectos cardiovasculares de la anquilostomiasis con especial referencia al problema de la miocarditis crónica. XII Conferencia Sanitaria Panamericana. Caracas: Ed. Grafolit. 1950
- Brener Z. Immunity to Trypanosoma cruzi. Adv. Parasitol., 18: 247-292, 1980
- Brass K. La miocarditis idiopática en el material autópsico de Valencia, Venezuela. Archiv. Venezol. Patol. Trop. Parasitol. Méd., 11(2): 167-182, 1954.



- Brumpt E, González Lugo V. Présentation d'un reduvide de Venezuela, le Rhodnius prolixus, chez lequel évolue Trypanosoma cruzi. Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique et de ses Filiales, V : 382-383, 1913
- Bruni Celli B, Mijares MS, Alemán C, von Schilling B, Berrios G. Incidencia de miocarditis crónicas en autopsias practicadas durante los últimos cinco años. Arch. Hosp. Vargas, 1, Suppl., 61-64, 1959
- Cabral HR. The tumoricidal effect of Trypanosoma cruzi: its intracellular cycle and the immune response of the host. Med. Hypotheses, 54(1): 1-6, 2000
- Communicable Diseases Center. CDC. Chagas (SHA-gus) Disease (American Trypanosomiasis). http://www.cdc.gov/NCIDOD/DPD/PARASITES/chagasdisease/factsht_chagas_disease.htm
- Chiale PA, Rosenbaum MB, Elizari MV, Hjalmarson A, Magnusson Y, Wallukat G, Hoebeke J. High prevalence of antibodies against beta1 and beta2-adrenoreceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities. J. Am. Coll. Cardiol., 26:864-869, 1995
- Cossio PM, Diez C, Szarfman A. Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gamma globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. Circulation, 49: 13-21, 1974
- Cossio PM, Laguens RP, Kreutzer E, Diez C, Segal A, Arana RM. Chagasic cardiopathy. Immunopathologic and morphologic studies in myocardial biopsies. Am. J. Pathol., 86: 533-544, 1977
- Cossio PM, Bustuoabad O, Paterno E, Iotti R, Casanova MB, Podesta MR, Bolomo N, Arana RM, de Pasqualini CD. Experimental myocarditis induced in Swiss mice by homologous heart immunization resembles chronic experimental Chagas' heart disease. Clin. Immunol. Immunopathol., 33(2): 165-75, 1984
- Costa PC, Fortes FS, Machado AB, Almeida NA, Olivares EL, Cabral PR, Pedrosa RC, Goldenberg RC, Campos-De-Carvalho AC, Masuda MO. Sera from chronic chagasic patients depress cardiac electrogenesis and conduction. Braz. J. Med. Biol. Res., 33:439-446, 2000
- Cuenca H. La miocarditis bilharziana. Rev. Cubana Cardiol., I(1):25-31, 1936
- Cuenca H. Miocarditis subaguda en sífilis cardíaca-miocarditis bilharziana? Bol. Hosp., XXXIV(3): 111-122, 1936
- Cunningham MW, McCormack JM, Talaber LR, Harley JB, Ayoub EM, Muneer RS, Chun LT, De Brito T, Vasconcelos E. Necrotizing arteritis in megaesophagus: histopathology of ninety-one biopsies taken from the cardia. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 1:195-206, 1959
- Dao L. La enfermedad de Chagas en el Distrito Aragua (Edo. Anzoátegui, Venezuela); Rev. Policlínica Caracas, 14, 398, 1945
- de Rezende JM, Moreira H. Chagasic megaesophagus and megacolon. Historical review and present concepts. Arq. Gastroenterol., 25, Spec No: 32-43, 1988
- de Rezende JM. Caminhos da medicina. Maculo - a estranha doença dos escravos africanos. <http://www.sbhm.org.br/index.asp?p=noticias&codigo=98>
- de Rezende JM. Caminhos da medicina. Maculo - a estranha doença dos escravos africanos. <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/maculo.htm>. 2002



- dos Santos PV, Roffê E, Santiago HC, Torres RA, Marino AP, Paiva CN, Silva AA, Gazzinelli RT, Lannes-Vieira J. Prevalence of CD8(p)alpha beta Tcells in Trypanosoma cruzi-elicited myocarditis is associated with acquisition of CD62L(Low)LFA-1(High)VLA-4(High) activation phenotype and expression of IFN-gamma-inducible adhesion and chemoattractant molecules. *Microbes Infect.* 3, 971-984, 2001
- Drayer A. Consideraciones sobre la etiología chagásica de nuestras miocarditis crónicas. *Rev. Pol. Caracas*, 18: 96-102, 1949
- Ehrenfeld EN, Gery I, Davies AM. Specific antibodies in heart-disease. *Lancet*, 27;1(7187): 1138-1141, 1961
- Espinosa E, Kaplan MH. Antigenic analysis of human heart tissue. Further characterization of an organ-specific antigen of heart tissue. *J. Immunol.*, 106(3): 611-618, 1971
- Espinosa E, Kaplan MH. Antigenic analysis of human heart tissue. Antigens with restricted organ distribution in acid extracts of human myocardium. *J. Immunol.*, 105(2): 416-425, 1970
- Espinosa E, Kaplan MH. Antigenic analysis of human heart tissue. Further characterization of an organ-specific antigen of heart tissue. *J. Immunol.*, 106(3): 611-618, 1971
- Espinosa E, Kushner I, Kaplan MH. Antigenic composition of heart tissue. *Am J Cardiol.*, 24(4): 508-513, 1969
- Factor SM, Sonnenblick EH. The pathogenesis of clinical and experimental congestive cardiomyopathies: recent concepts. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 27(6): 395-420, 1985
- Gery I, Davies AM. Organ specificity of the heart. I. Animal immunization with heterologous heart. *J Immunol.*, 87:351-356, 1961
- Gery I, Davies AM. Organ specificity of the heart, II. Immunization of rabbits with homologous heart. *J Immunol.*, 87:357-361, 1961
- Gil Yépez C. Miocarditis parasito-carenciales. Caracas: Tipografía Vargas, SA. 1950
- Gil Yépez C, Gómez B. Algunas reflexiones sobre la etiología de las miocarditis nostras. *Rev. Pol. Caracas*, 14: 128-132, 1945
- González E. Discusión a un trabajo de Torrealba; *Gac. Med. Caracas*, 40: 181, 1933
- Guerra F. American Trypanosomiasis. An Historical and a Human Lesson. *J. Trop. Med. Hyg.*, 72(4): 83-104, 1970
- Guerra F. American Trypanosomiasis. An Historical and a Human Lesson. *J. Trop. Med. Hyg.*, 73(5): 105-18, 1970
- Guerreiro C. y Machado A. Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico (nota preliminar). *Brasil Médico*, 27 (23): 225, 1913
- <http://chagaspace.org/esp/maldechagas/historia.htm>
- <http://memorias.ioc.fiocruz.br/94sup1/main.html>
- Iriarte DR. El cincuentenario de la enfermedad de Chagas. *Gac. Med. Caracas*, 10: 603-605, 1959.
- Kaise S, Abeyounis CJ, Kaplan MH, Milgrom F. Thermostable ethanol-insoluble antigens of human heart muscle. *Int. Arch Allergy Appl Immunol.* 83(1): 24-30, 1987
- Kalil J, Cunha-Neto E. Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: fulfilling the criteria at last? *Parasitol. Today*, 12, 396-399, 1996



- Kaplan D, Ferrari I, Bergami PL, Mahler E, Levitus G, Chiale P, Hoebeke J, Van Regenmortel MH, Levin MJ. Antibodies to ribosomal P proteins of *Trypanosoma cruzi* in Chagas' disease possess functional autoreactivity with heart tissue and differ from anti-P autoantibodies in lupus. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 94: 10301-10306, 1997
- Kierszenbaum F. Views on the autoimmunity hypothesis for Chagas disease pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 37: 1-11, 2003
- Laucella SA, Velazquez E, Dasso M, de Titto E. *Trypanosoma cruzi* and mammalian heart cross-reactive antigens. *Acta Tropica*, 61: 223-238, 1996
- Leon JS, Godsel LM, Wang K, Engman DM. Cardiac myosin autoimmunity in acute Chagas' heart disease. *Infect Immun.*, 69(9): 5643-5649, 2001b
- Leonard J. Carlos Chagas, health pioneer of the Brazilian backlands. *Bull. Pan. Am. Health Org.*, 24: 226-239, 1990
- Lewinsohn, R. The discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American trypanosomiasis (foot-note to the history of Chagas' disease). *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.*, 73: 513-523, 1979
- Lin TM, Halbert SP, Cabal L. The cardiac autoimmune system. VII. Heart specific auto-antibodies produced in rabbits immunized with human heart. *Immunol Commun.*, 1(4): 407-20, 1972
- Mazza S, Jorg ME. Reproducción experimental de nódulos de histiocitosis del granuloma chagásico mediante el fenómeno de Schwartzman. *Public. Misión de Estudios de Patología Regional Argentina (Publ. Mis. Estad. Pat. Reg. Argent.; MEPRA)*, 47: 3-18, 1940
- Mazza S, Miyara S. Esquizotripanides (3a. nota). Esquizotripanides eritematosos polimorfos. *Misión de Estudios de Patología Regional Argentina (Publ. Mis. Estad. Pat. Reg. Argent.; MEPRA)*, 53: 3-22, 1941
- Mazza S. Esquizotripanides. Manifestaciones eruptivas agudas en la Enfermedad de Chagas. *Publ Mis Estud Pat Reg Argent (MEPRA)*, 51: 3-74, 1941
- Mazza S. La enfermedad de Chagas en la Republica Argentina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 47(1-2): 273-288, 1949
- Medina R. Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy; *Public. Asoc. Med. Yaracuy*, 2: 9, 1945
- Meneghelli UG. [Miguel Dias Pimenta (1661-1715) and the history of chagasic megasophagus and megacolon] *Arq. Gastroenterol.*, 33(3): 115-21, 1996
- Milei J, Alonso GF, Vanzulli S, Storino R, Maturri L, Rossi L. Myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic cardiomyopathy: immunohistochemical findings. *Cardiovasc. Pathol.*, 5: 209-219, 1996
- Miles MA. New World trypanosomiasis. In F. E. G. Cox (ed.), *The Wellcome Trust illustrated history of tropical diseases*. The Wellcome Trust, London, p. 192-205. 1996
- Morris SA, Tanowitz HB, Wittner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation.*, 82(6): 1900-1909, 1990
- Muniz J, de Souza JG, Quintão C. Da importância da reação antígeno-anticorpo na gênese da miocardite chagásica aguda (Trypanosomíase americana). En: Anselmi A., Ed. *Medicina Tropical*. Editorial Fournier AS, México. 1968
- Muniz J, Freitas G. Orientação para o diagnóstico da Doença de Chagas pelas reações de imunidade. 1: Estudo comparativo entre as reações de aglutinação e de fixação de complemento. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 41 (2): 303-333, 1944



- Muniz J, Freitas G. Contribuição para o diagnóstico da Doença de Chagas pelas reações de imunidade. II: Isolamento de polissacarídeos de *S. cruzi* e de outros trypanosomídeos, seu comportamento da reações de precipitação, de fixação de complemento e de hipersensibilidade. *Revista Brasileira de Biologia*, 4: 421-438, 1944
- Muniz J, Penna de Azevedo A. Novo conceito da "Doença de Chagas" ("Trypanosomíase americana"). *O Hospital*, 32(2): 165-183, 1947
- Muniz J, Penna de Azevedo A. Novo conceito da Patogenia da Doença de Chagas (Trypanosomíase americana). Transmissão passiva do estado alérgico provocado por inoculação do antígeno de *Schizotrypanum cruzi*. De primera Reunión Panamericana sobre enfermedad de Chagas y Primera Reunión Conjunta de la Sociedad Argentina de Patología Infecciosa y Epidemiología de las Enfermedades Transmisibles del Norte Argentino, Tucumán, Salta y Jujuy, julio de 1949 Fasc. I. Impreso en marzo de 1950, 1949
- Muniz, J, Azevedo AP. Novo conceito da patogenia da doença de Chagas. *Hospital*, 32: 165-183, 1947
- O'Daly JA. Estudio anatómico sobre sífilis cardiovascular en el Hospital Vargas. *Gac. Med. Caracas*, 50: 122-127, 1943
- OPS/PAHO. La carga de las enfermedades desatendidas en América Latina y el Caribe en comparación con otras enfermedades transmisibles. <http://www.ops-oms.org/Spanish/AD/DPC/CD/psit-nd-graph.htm>. 2006
- Palomino SA, Aiello VD, Higuchi ML. Systematic mapping of hearts from chronic chagasic patients: the association between the occurrence of histopathological lesions and *Trypanosoma cruzi* antigens. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 94: 571-579, 2000
- Pedreira de Freitas JL. Orientação para o diagnóstico das formas crônicas da Moléstia de Chagas. *Revista Clínica de São Paulo*, XXIV(1-2): 1-9, 1948
- Pessoa SB, Cardoso FA. Sobre a imunidade cruzada na leishmaniose tegumentar e na moléstia de Chagas. *Hospital (RJ)*, 21: 187-193, 1942
- Petkova SB, Huang H, Factor SM, Pestell RG, Bouzahzah B, Jelicks LA, Weiss LM, Douglas SA, Wittner M, Tanowitz HB. The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. *Int. J. Parasitol.*, 31(5-6): 499-511, 2001
- Pino Pou R.: Nota alrededor de la enfermedad de Chagas. *Gac. Med. Caracas*, 26: 113-114, 1919
- Pons, A. Algo más sobre la dolencia de Chagas en Venezuela. *S.E.M.*, 24-27,6, 1936; *Gac. Med. Caracas*, 43, 300, 1936
- Pons A. Carta a J. F. Torrealba, julio 8, 1939: J. F. Torrealba. La enfermedad de Chagas, *Recop. Fasc. 2*, 22, 1946
- Pons A. Carta a J. F. Torrealba, agosto 15, 1939: *Recop. Fasc. 2*, 43, 1946
- Pons A. Citado en J.F. Torrealba, Más notas clínicas y epidemiológicas acerca de la enfermedad de Chagas, *Recop. Fasc. 1*, 89, 1943.
- Pons A. Carta a S. Dominici, junio 18, 1944: S. A. Dominici, De las miocarditis crónicas en Venezuela, *Gac. Med. Caracas*, 52, 154, 1944.
- Portela-Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA, 2003
- Puigbó JJ. Contribución al estudio de la miocardiopatía chagásica crónica en Venezuela. Una visión panorámica. Parte I. *Gac. Méd. Caracas*, 109(2): 155-167, 2001
- Rangel R. Nota preliminar sobre la Peste Boba y la derrengadera de los équidos de los llanos de Venezuela (Trypanosomiasis). *Gac. Med. Caracas*, 12: 105-112, 1905



- Reddy DV. Human monoclonal antibodies reactive with antigens of the group A Streptococcus and human heart. J. Immunol., 141(8):2760-2766, 1988
- Reichenow E. Beitrage zur Kenntnis der Chagaskrankheit. Archiv fur Schiffs- und Tropenhygiene, 38(II):459-77, 1934a; 38(12):499-518, 1934b; 38:301-2, 1934c
- Rich AR, Gregory JE. Experimental evidence that lesions with basic characteristics of rheumatic carditis can result from anaphylactic hypersensitivity. Bull. Johns Hopkins Hosp., 72: 239, 1943
- Risquez J. Tripanosomiasis Americana en Venezuela. Bol. Hosp., 11: 4-10, 1911
- Rob G. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 65: 102, 1947.
- Romero Reverón G. Lesiones cardíacas en la bilharziosis Mansonii. Estudio Experimental. Bol. Hosp., XXXIX(3): 73-108, 1940
- Rose NR. Self-Recognition and Auto immunity. En: Rose NR, Milgrom F, van Oss C J. Eds. Principles of Immunology. MacMillan Pub. Co., Inc. New York. 1973
- Rose NR. Infection, mimics, and autoimmune disease. J. Clin. Invest., 107: 943-946, 2001
- Rose NR. The significance of autoimmunity in myocarditis. Ernst Schering Res Found Workshop. 55: 141-54, 2006
- Ruiz Rodríguez JM. Algo más sobre bilharziosis, cirrosis y miocarditis bilharzianas. Rev Policlínica
- Salferder K: Miocarditis con etiología desconocida. Rev Pol. Caracas, 21: 125-127, 1953
- Salomone, O.A. et al. (2000) Prevalence of circulating Trypanosoma cruzi detected by polymerase chain reaction in patients with Chagas' cardiomyopathy. Am. J. Cardiol., 85: 1274-1276
- Sanabria A, Benaim Pinto H. Consideraciones sobre el corazón en la anquilostomiasis. Rev. Pol. Caracas, XIV(83): 294-324, 1945
- Sanabria A, Planchart A. El factor carencial en la cirrosis hepática y en la miocarditis bilharziana. Rev. Pol. Caracas, XIV(82): 165-196, 1945
- Sanabria A. El electrocardiograma de la miocarditis bilharziana. Rev. Pol. Caracas, XII(71): 203-212, 1943
- Sanabria A. El síndrome de Stokes-Adams por miocarditis bilharziana. Rev. Pol. Caracas, Caracas IX(44): 2978-2996, 1939
- Santos-Buch CA. American trypanosomiasis: Chagas' disease. Int. Ver. Exp. Pathol., 19: 63-100, 1979
- Schenone H. Xenodiagnosis. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 94, Suppl. I: 289-294, 1999
- Scott HH. A history of tropical medicine. Edward Arnold, London, 1939
- Soares MB, Pontes-De-Carvalho L, Ribeiro-Dos-Santos R. The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. An. Acad. Bras. Cienc., 73, 547-559, 2001
- Sterin-Borda L, Joensen L, Bayo-Hanza C, Esteva M, Borda E. Therapeutic use of muscarinic acetylcholine receptor peptide to prevent mice chagasic cardiac dysfunction. J. Mol. Cell. Cardiol., 34(12):1645-54, 2002



- Suárez JA, Puigbó JJ, Nava Rhode JR, Valero JA, Gil Yépez C. Estudio anatomopatológico de 210 casos de miocardiopatías en Venezuela. Acta Méd. Venezolana, 6: 320-330, 1968
- Tarleton RL. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. Int. J. Parasitol., 31(5-6): 550-4, 2001
- Tarleton RL, Chagas disease: a role for autoimmunity? Trends in Parasitol., 19(10): 447-451, 2003
- Tejera E La tripanosomose americana ou maladie de Chagas au Venezuela. Bull. Soc. Pathol. Exot., 12: 509-513, 1919
- Tejera E. La Tripanosomiasis Americana o enfermedad de Chagas en Venezuela. (Nota Preliminar). An. Direc. Sanidad Nac., 1(2): 73-84, 1919
- Tejera E. Primer caso de Tripanosomiasis Americana en el Estado Miranda. An. Direc. Sanid. Nac., 1(2):85-86, 1919
- Tejera Paris E: La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en Venezuela. (Nota preliminar). Gac. Med. Caracas, 26: 104-108, 1911
- Torres MC. Estudo do miocárdio na moléstia de Chagas (forma aguda) I. Alterações da fibra muscular cardíaca. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 9, 114-139, 1917.
- Wenyon CM. Protozoology. A manual for medical Men, veterinarians and zoologists, vol. 1. Ballière and Co., London, 1926
- Witebsky E. The question of self-recognition by the host and problems of autoantibodies and their specificity. Cancer Research, Baltimore, 21: 1216-1224, 1961
- Zhang L, Tarleton RL. Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease. J. Infect. Dis., 180, 480-486, 1999