

PATOLOGIA DE LA FIEBRE REUMATICA TRATADA
CON CORTICOSTEROIDES*

DRA. ROSARIO BARROSO-MOGUEL

INTRODUCCION

AL DIRIGIRME por primera vez a ustedes en esta Academia Nacional de Medicina, llena de tradición y gloria, quiero hacer patente a cada uno de sus miembros mi más profundo agradecimiento por el alto honor que me han conferido al ser aceptada en ella.

Pecaría de ingrata al no recordar en esta, para mí tan significativa fecha, a quienes me han orientado y ayudado en cada momento. Ellos son el Dr. Carlos Barroso Moguel, quien con su cariño de hermano encauzó mis primeros pasos para ingresar en la Escuela Nacional de Medicina y me ayudó a estudiar en el voluminoso Testut la Anatomía Descriptiva. El Dr. don Tomás G. Perrín que, con sus magníficas preparaciones en colores proyectadas en su cátedra, despertó en mí la curiosidad por el mundo del microscopio. Más tarde, a lo largo de los años, me prodigó diferentes muestras de estímulo y aprecio, y ahora también fue él quien me planteó la posibilidad de ingresar a esta Academia.

En el año de 1940 tuve la oportunidad de ingresar al Laboratorio de Investigaciones Médicas y Biológicas en la Escuela Nacional de Medicina, donde es Director el Dr. Ignacio González Guzmán. Desde entonces inicié mi aprendizaje en Anatomía Patológica al lado del Dr. Isaac Costero. No exagero al decir que a él debo todo lo que sé y que mis sentimientos hacia mi Maestro se resumen en una palabra: gratitud.

Unos años más tarde se inauguró el Instituto Nacional de Cardiología donde el Dr. Ignacio Chávez nos brinda a todos su apoyo y afecto. Considero al Instituto de Cardiología como mi propia casa, en parte por pasar

* Leído en la sesión del 12 de marzo de 1958.

en él muchas horas diariamente y también por recibir siempre en cada uno de sus miembros estímulo y cariño.

* * *

Desde que Hench y colaboradores publicaron su sensacional descubrimiento de que la cortisona demuestra efectos sorprendentes sobre la sintomatología de la artritis reumatoide, una larga serie de publicaciones ha dado cuenta de los resultados, beneficiosos unas veces, perjudiciales otras, que los corticosteroides ejercen sobre un variado grupo de enfermedades. Desde entonces se empezaron a utilizar los compuestos de cortisona en el tratamiento de la fiebre reumática en el Instituto Nacional de Cardiología de México. En este trabajo se resumen los resultados de estudiar morfológicamente los enfermos que sucumbieron después de recibir dosis variables de los compuestos aludidos. No hemos tenido en cuenta los efectos, valorados sólo clínicamente, que la cortisona produjo sobre otros muchos enfermos que no sucumbieron, ni hemos considerado en forma especial las demás modalidades de medicación empleadas en los enfermos seleccionados.

Vamos a resumir los datos útiles encontrados al analizar expedientes clínicos y protocolos de necropsia de 30 pacientes que reunían estas dos condiciones: *A*) los cuadros clínicos eran tan parecidos entre sí como es posible exigirlo disponiendo de un lote de varios centenares de enfermos; *B*) la parte fundamental del tratamiento específico se hizo con cortisona, y los restantes medicamentos usados al mismo tiempo no variaron esencialmente. Para los fines perseguidos en este estudio, hemos considerado como signos anatómicos de actividad reumática: 1) presencia de la típica hilera de verrugas fibrinoides en el borde libre de las válvulas cardíacas; 2) necrosis fibrinoide en el tejido conectivo del corazón o de otros órganos; 3) nódulos de Aschoff; 4) pericarditis fibrinosa; 5) infiltrados linfocitarios del endo y miocardio; 6) neumonitis reumática; 7) encefalopatía reumática; 8; nefropatía reumática. Además dediremos algunos párrafos a 9) la reacción fibroblástica del tejido conectivo en general, 10) las complicaciones del reumatismo bajo el efecto de los corticosteroides y 11) su repercusión directa sobre los tejidos normales.

1. VERRUGAS FIBRINOSAS

Considerado en conjunto, el grupo de nuestros 30 casos presentó la proporción habitual de depósitos fibrinosos en las válvulas del corazón (24, 80%). El análisis estadístico realizado comparando grados convencionales

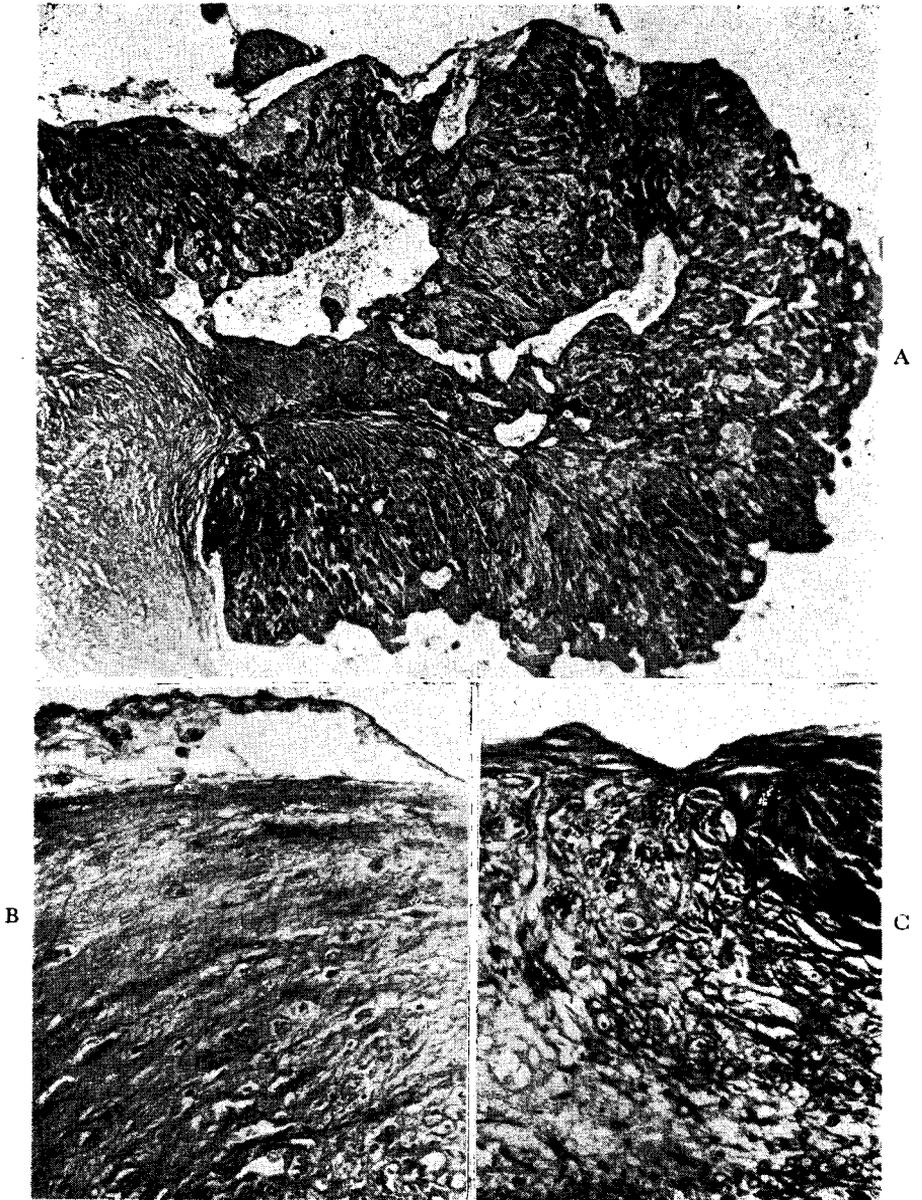


FIG. 1

de intensidad en el desarrollo de las verrugas con la dosis total de cortisona y tiempo de administración, no demostró ninguna relación recíproca.

El estudio microscópico, en cambio, manifestó ciertas variantes que describimos en seguida. *a)* Las verrugas de los sujetos tratados con dosis altas de cortisona se componen de mayor proporción de sustancias Schiff positiva y no contienen células, aún cuando por su tamaño y disposición pueda presumirse que se formaron bastante tiempo antes de su estudio. *b)* El tejido conectivo de la válvula vecino a la verruga presenta mínima reacción; de una parte, el endotelio se levanta empujado por una sustancia tenuemente filamentosa y negativa al método de Schiff; de otra parte, las células regionales aparecen envueltas en una delicada capa de material Schiff positivo que se continúa con el contenido de la verruga. La sustancia positiva al método de Schiff es también argirófila, y las células proliferadas en el endocardio se comportan como fibroblastos.

En la fig. 1 *A* reproducimos el corte de una verruga fibrinosa teñida con el método de Schiff; en la fig. 1 *B* se demuestra la reacción del endocardio vecino; y en la fig. 1 *C*, el desarrollo de fibroblastos junto a la verruga. Las tres figuras pertenecían a un niño de 11 años que recibió en total 1663 mg de prednisolona, administrada en forma de comprimidos de Meticortelona en dosis progresivamente descendentes y variables entre 60 y 15 mg diarios, durante los 53 días que precedieron a la muerte.

2. SUBSTANCIA FIBRINOIDE

Al analizar la frecuencia y extensión de la necrosis fibrinoide en los enfermos sometidos a tratamiento con cortisona, el balance es definitivamente desfavorable al medicamento. El resultado no se ha tabulado estadísticamente porque las diferencias no pueden considerarse en forma objetiva; pero no hay duda de que la sustancia fibrinoide es más frecuente, más extensa y muestra menos tendencia a organizarse y reabsorberse en los enfermos tratados con corticosteroides, y que tal efecto desfavorable resulta notoriamente proporcionados a la intensidad del tratamiento. Si la necrosis ocupa el endocardio, se extiende de ordinario a territorios no alcanzados en los casos más graves de cardiopatía reumática; si se trata de nódulos de Aschoff, presentan sustancia fibrinoide con intensidad extraordinaria; y el miocardio puede mostrar zonas necróticas que nunca vimos antes del uso de la cortisona. Muchos vasos del corazón, singularmente las arteriolas, pueden exhibir depósitos fibrinoides morfológica e histoquímicamente idénticos.

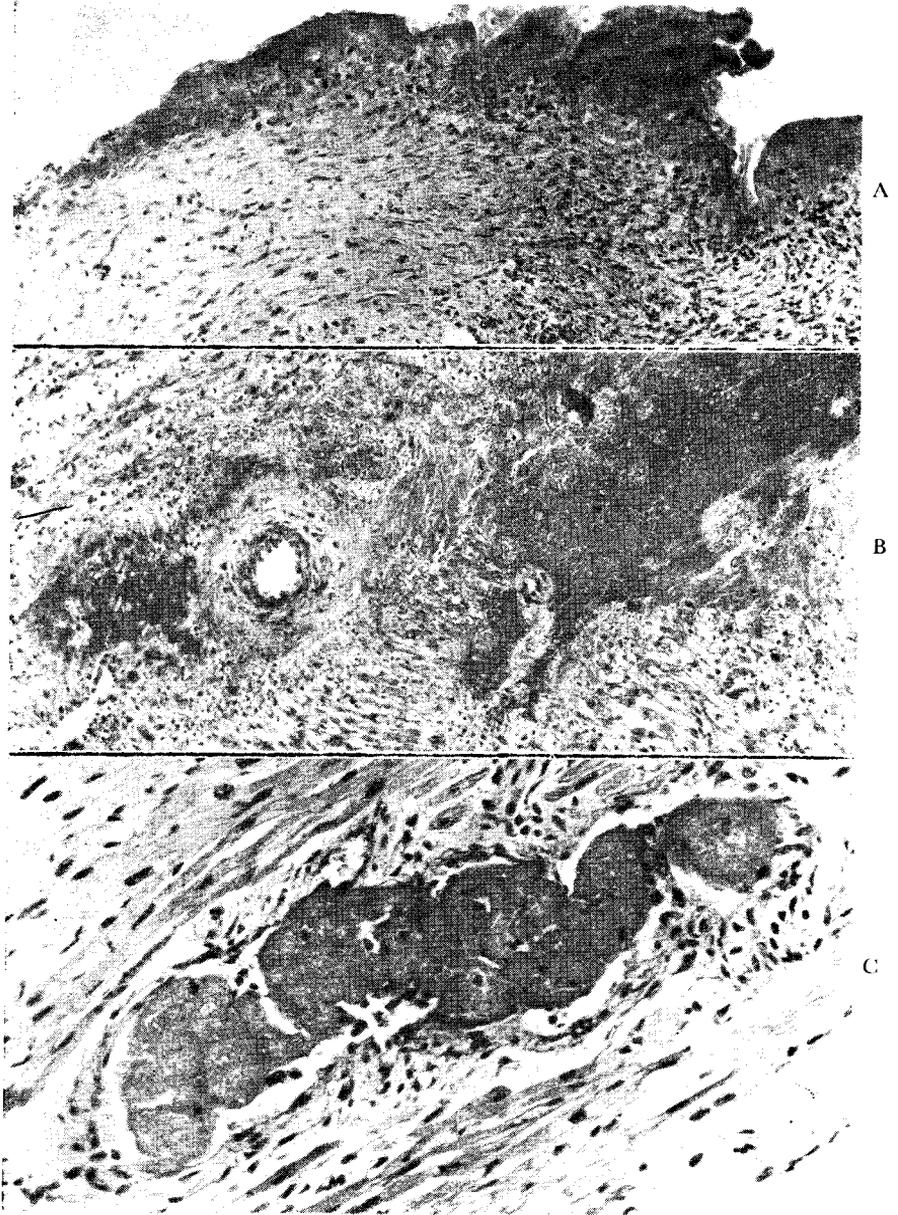


FIG. 2

ticos a los que cubren las válvulas cardíacas; también los vasos viscerales manifiestan a veces la misma lesión, como alguna vez sucede en la endocarditis bacteriana y ahora hemos encontrado en enfermos de fiebre reumática, tratados con cortisona, ocupando pulmones, hígado, bazo, riñones y lóbulo posterior de la hipófisis.

Los datos mencionados en el párrafo anterior se ilustran en las tres figuras siguientes. La fig. 2 *A* reproduce un amplio depósito superficial de substancia fibrinoide encontrado en una joven de 15 años que sucumbió tres recibir 240 mg de prednisolona, en forma de comprimidos de Meticortelona, durante los 3 días que permaneció en el hospital. La fig. 2 *B* contiene una amplia zona necrótica desarrollada en el miocardio de una niña de 10 años a la que administraron 1065 mg de prednisolona, también en forma de comprimidos de Meticortelona, durante los 21 días que precedieron a su muerte. Y la fig. 2 *C* nos muestra substancia fibrinoide depositada en la luz de un vaso miocárdico; corresponde al mismo caso de la Fig. 1.

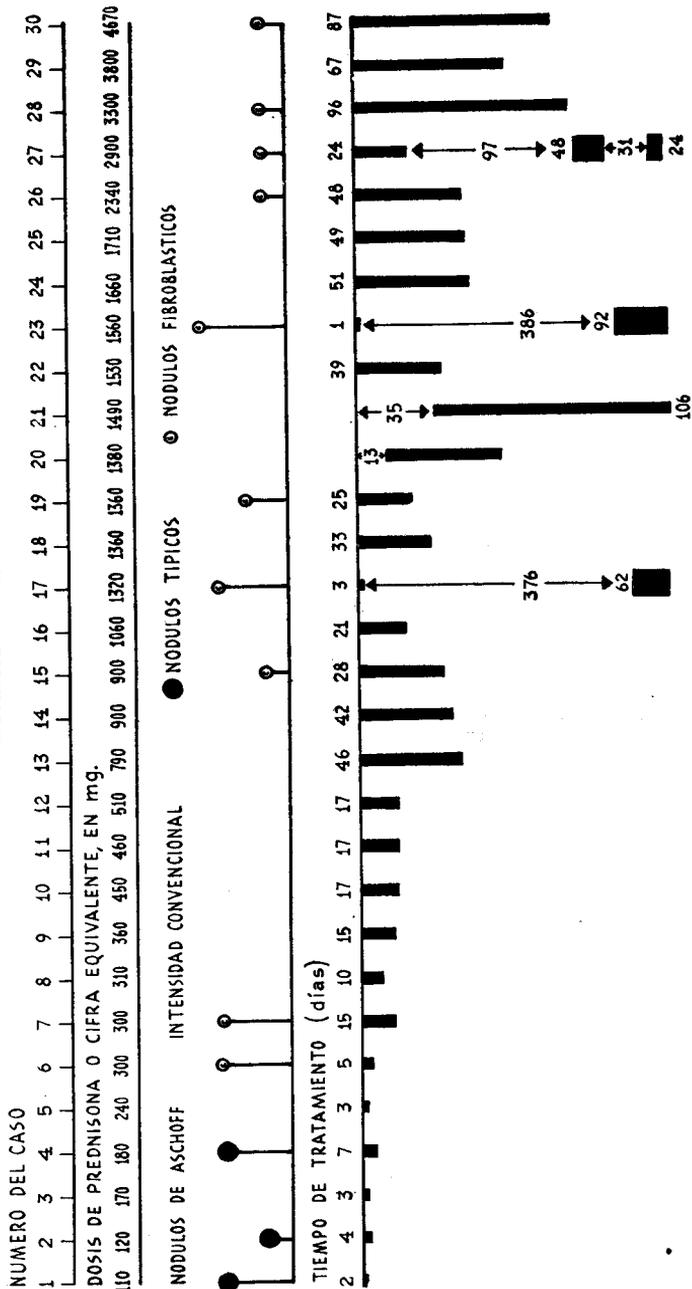
3. NÓDULOS DE ASCHOFF

Las modificaciones que aparecen en la estructura de los nódulos de Aschoff, imputables a la acción de la cortisona en los enfermos reumáticos, no se limitan sin embargo a la mayor cantidad de fibrinoide, sino que son mucho más notables e importantes.

En primer término, basta analizar los 30 casos de nuestra serie ordenados en relación a la dosis total de cortisona administrada, para advertir rápida disminución en la cantidad de nódulos que presentaban los enfermos tratados con dosis mayor de 300 mg —referidos farmacológicamente a prednisolona— durante un plazo superior a dos semanas (Cuadro I).

Al observar dicho Cuadro se notan varias excepciones a la regla que acabamos de expresar. Las más notables son las de los casos 17 y 23. El primero era el de un niño de 10 años de edad tratado con 4040 mg de acetato de cortisona, en dosis paulatinamente descendentes administrada en forma de comprimidos de Cortona durante 22 días; más 440 mg de hidrocortisona en forma de comprimidos de Cortril, durante los 10 días siguientes; más 1300 mg de acetato de cortisona en forma de comprimidos de Cortisona, durante los últimos 30 días del tratamiento; lo que hace un total equivalente a 1321 mg de prednisolona administrados durante 62 días consecutivos. Pero, después de haberse practicado comisurotomía mitral, el enfermo fué dado de alta y permaneció 376 días sin recibir corticosteroides; volvió a ingresar en el Instituto en grave estado con una recurrencia de la

CUADRO NUM. 1



Desarrollo de Nódulos de Aschoff en 30 casos de fiebre reumática tratada con Corticosteroides.

fiebre reumática y entonces sólo recibió 165 mg de prednisolona en forma de comprimidos de Meticortelona durante los 3 días que precedieron a su muerte. El segundo de estos casos excepcionales era el de un hombre de 29 años que fue tratado con dosis variables de acetato de cortisona en forma de comprimidos de Cortona hasta completar una dosis total equivalente a 1562 mg de prednisona, durante 92 días consecutivos. Luego permaneció 382 días sin medicación esteroidea, para recibir sólo 100 mg de hidrocortisona 24 horas antes de su fallecimiento. En ambos casos, la interrupción por más de un año del tratamiento específico, aconsejada por la aparente curación clínica, puede explicar la presencia de gran número de nódulos de Aschoff en el miocardio de los enfermos.

También los casos 15, 26, 27, 28 y 30 de nuestra serie tuvieron nódulos de Aschoff, retringidos a ciertas partes del miocardio y en muy escaso número, aunque los enfermos habían recibido cantidades importantes de cortisona durante plazos comprendidos entre 24 y 96 días consecutivos, inmediatamente antes del fallecimiento. Sin embargo, lo mismo que en los casos 17 y 23 que acabemos de comentar, las lesiones no presentan la estructura ordinaria en el reumatismo activo. El estudio de las preparaciones microscópicas nos demostró que, como también sucedía en los casos 6 y 7, los nódulos reumáticos habían sufrido transformaciones morfológicas relacionables con el tratamiento de esteroides. En la fig. 3 *A* mostramos el aspecto de nódulos típicos; pertenecientes a una niña de 4 años que sólo recibió 110 mg de prednisona durante los 2 días que precedieron a su muerte. En la fig. 3 *B* se reproducen nódulos alterados por la medicación: las células están notoriamente alargadas y presentan muchos de los caracteres de los fibroblastos; más tarde (fig. 3 *C*) las células fibroblásticas del nódulo aparecen en íntima relación con substancia colágena neoformada. Las figs. 3 *B* y 3 *C* corresponden al caso 17, ya referido en párrafos anteriores. Aparentemente no es necesario el tratamiento intensivo para que los nódulos inicien su transformación fibroblástica; por ejemplo, los encontrados en los casos 6 y 7 de nuestra serie (Cuadro I) sólo habían recibido esteroides farmacológicamente equivalentes a 300 mg de prednisona durante los 5 y 15 días, respectivamente, que precedieron a la muerte del enfermo. Y en el caso 19, reproducido en la fig. 5 *A*, se trataba de un muchacho de 14 años al que se administraron 1365 mg de prednisolona durante los 25 días últimos de su vida. Nos parece, por tanto, seguro, que la cortisona disminuye moderadamente el número y la frecuencia con la que aparecen nódulos de Aschoff durante los ataques agudos de carditis reumática y que, sobre todo, cambia considerablemente la morfología de dichas lesiones, esto en

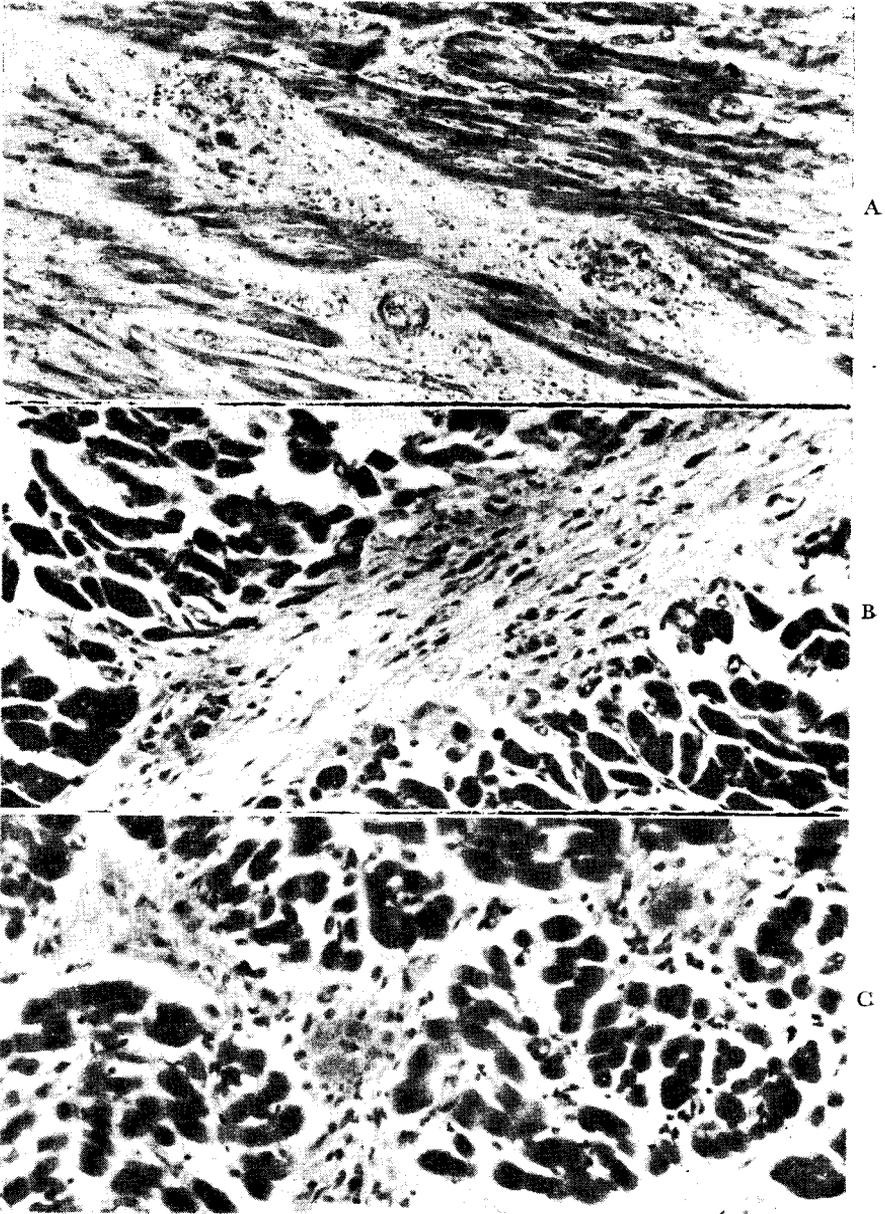


FIG. 3

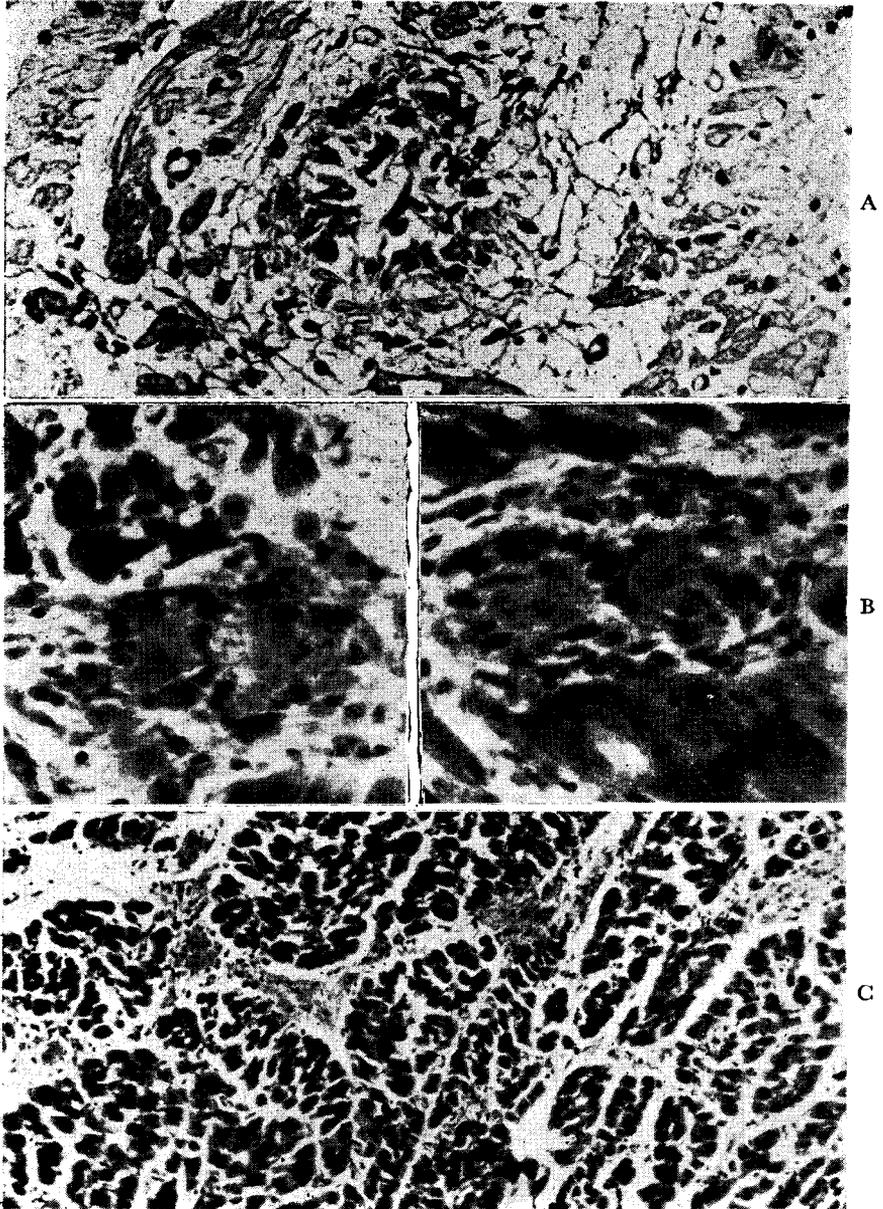


FIG. 4

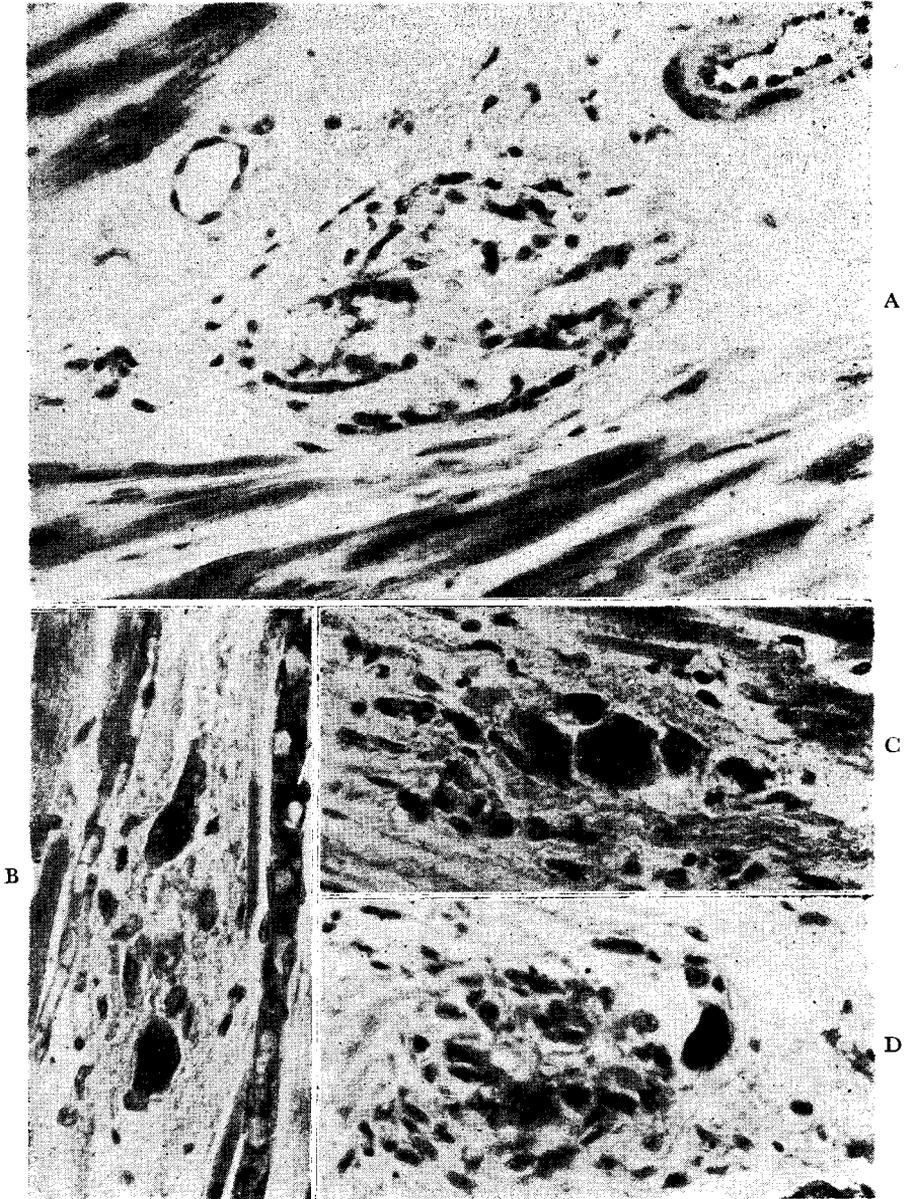


FIG. 5

forma que nos proporciona una prueba valiosa en favor de la naturaleza fibroblástica de las células de Aschoff.

En la fig. 4 mostramos algunos detalles más sobre la transformación fibroblástica de los nódulos de Aschoff bajo los efectos de la cortisona. Las relaciones entre células de nódulo y hace colágenos neoformados se reproducen en la fig. 4 A, donde hay un folículo reumático de distribución radiada, con la substancia colágena dentro de la corona de células. Podemos pues suponer que la cortisona estimula la transformación de las células de Aschoff en fibroblastos activos, la elaboración colágena y el desarrollo de la cicatriz. En la fig. 4 B se comprenden dos aspectos a diferente aumento del período cicatrizal de los nódulos; nótese la gran cantidad de cicatrices nodulares y los restos del folículo celular específico en cada una de ellas. La fig. 4 A corresponde al caso 19, y la fig. 4B al caso 17, ambos acabados de mencionar en el párrafo anterior.

Otro importante detalle morfológico puede atribuirse a la acción de la cortisona sobre los nódulos de Aschoff. Está representado en la fig. 5 B, C y D, y consiste en la aparición de células intensamente basófilas dentro del nódulo. Cuando los enfermos han sido tratados con cortisona en dosis suficiente y durante tiempo mayor de dos semanas, es muy común encontrar en los nódulos reumáticos del corazón células muy grandes, casi siempre situadas en posición periférica, cuyo citoplasma resalta intensamente teñido con hematoxilina (fig. 5 B y C). La basofilia celular suele ser tan intensa y homogénea que no puede distinguirse el núcleo; diríase que la basicromatina se ha extendido por todo el citoplasma (fig. 5 D). La transformación histoquímica tiene interés porque lesiones similares han sido descritas por Klemperer con el nombre de *hematoxylin bodies* en las lesiones del lupus eritematoso diseminado. Ambas, los cuerpos de Klemperer y éstos de los nódulos de Aschoff, son seguramente modificaciones topográficas y en la producción de ácido desoxiribonucleico de la célula.

4. PERICARDITIS FIBRINOSA

Intensas pericarditis fibrinosas con corazón vellosa como el reproducido en la fig. 6 son comunes en los enfermos que sucumben con fiebre reumática activa, en plena tratamiento con cortisona (13 casos, 37%). En 3 ocasiones la pericarditis revistió intensidad máxima (casos 3, 18 y 6); 2 veces más se consideró de mediana intensidad (casos 28 y 30) y en los 8 restantes fue de intensidad moderada (2, 10, 12, 17, 22, 24, 25 y 29) No parece pues que la cortisona ejerza influencia sobresaliente sobre el cor villosum.

El estudio microscópico demostró, sin embargo, dos hechos de importancia. El primero, verosíblemente relacionado con el tratamiento hormonal, consiste en la mayor frecuencia y extensión con la que el tejido conectivo del pericardio presenta focos múltiples de necrosis fibrinoide (fig. 7 A



FIG. 6

asociada o no a nódulos de Aschoff. El segundo hecho que relacionamos estrechamente con el uso terapéutico de corticosteroides se refiere a la intensa reacción fibroblástica que presenta el pericardio durante el período cicatrizal de la pericarditis reumática. Esta reacción fibroblástica está reproducida en su fase inicial en la fig. 7 B, y en su período terminal permanente, en la fig. 7 C. La fig. 7 A procede de un niño de 8 años tratado durante los cinco días que precedieron a su muerte con 1500 mg de acetato de cortisona en forma de Cortadrén inyectable, lo que equivale farmacológicamente a unos 300 mg de prednisona. La fig. 7 B fué tomada del pericardio de una niña de 12 años que sucumbió a los 33 días de haber sido tratada con una dosis total de 1365 mg de prednisolona en forma de com-

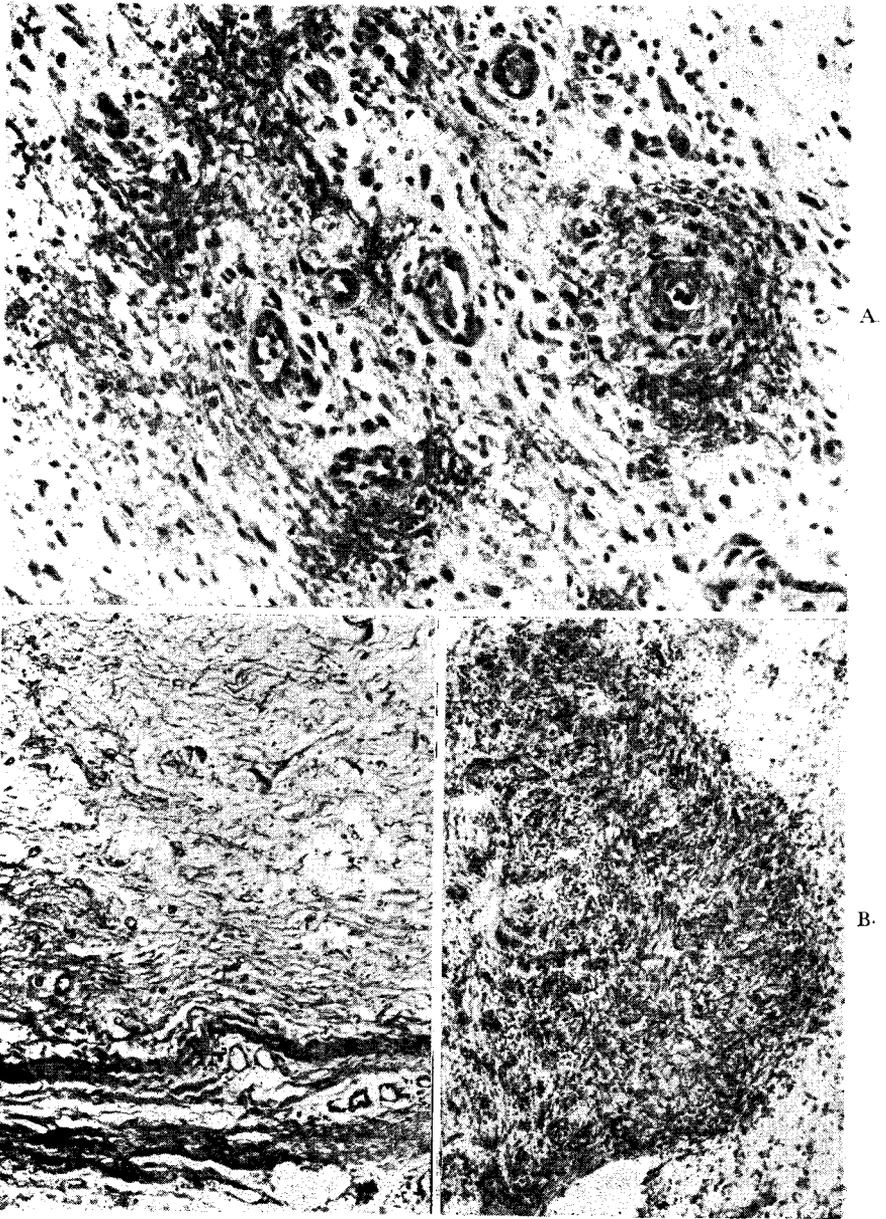


FIG. 7

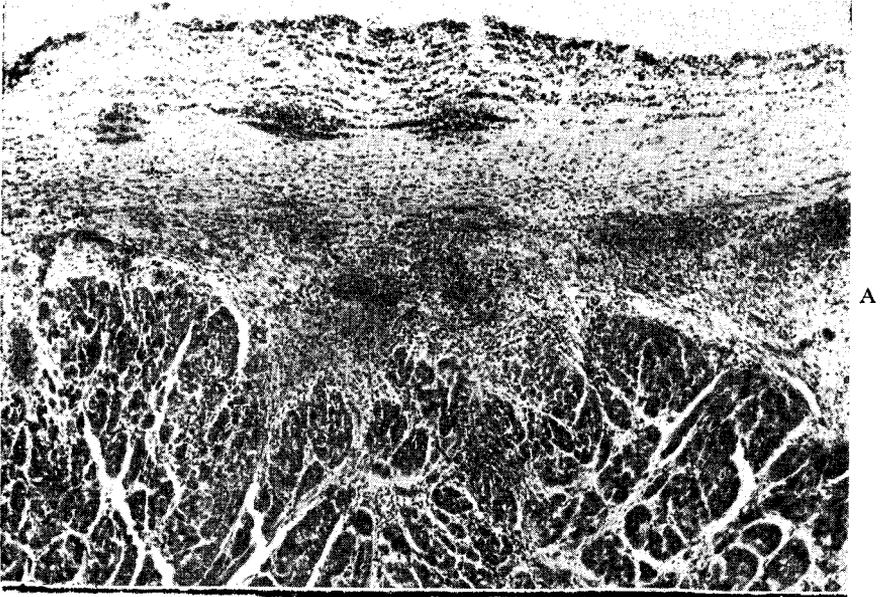
primidos de Meticortelona. Y la fig. 7 C se obtuvo de un hombre de 29 años que recibió durante 58 días consecutivos dosis progresivamente decrecientes de acetato de cortisona en forma de comprimidos de Cortona, más 720 mg de delta-cortisona en forma de comprimidos de Meticortén durante los 34 días siguientes. En esta época del tratamiento, que representa la administración total equivalente a 1562 mg de prednisona, el enfermo tuvo pericarditis; murió 387 días más tarde, con sólo una dosis terminal de 100 mg de prednisolona.

5. INFILTRADOS INFLAMATORIOS

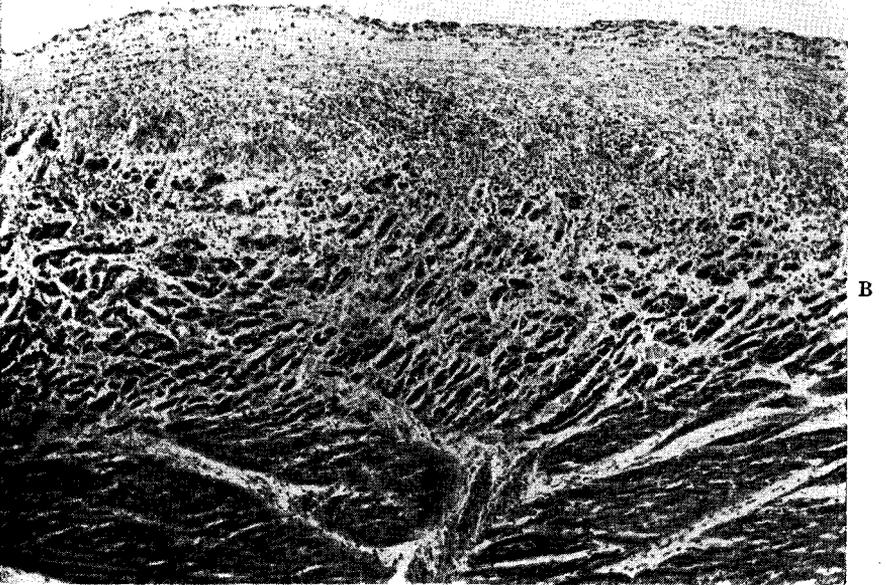
Los que acompañan a la carditis reumática están constituídos sobre todo por células linfoideas. En el endocardio forman cúmulos especiales, con tendencia a la ordenación seriada, en tanto que en el miocardio y en epicardio agrúpanse en masas heterogéneas. Sólo en 2 de nuestros casos (9 y 15) faltaban tales infiltrados, y no nos fué posible determinar ninguna clase de relación entre ellos y el tratamiento con cortisona. Como se acepta generalmente, los infiltrados linfocitarios representan un factor consecutivo a otras lesiones y, siendo en sí dato inespecífico, su intensidad mide en cierto modo la actividad de las lesiones específicas. Lo importante, para nuestro objeto, es que casos sometidos a tratamiento adecuado con cortisona pueden presentar infiltrados linfocitarios de la máxima intensidad. La fig. 8-A reproduce infiltrados endocárdicos y subendocárdicos en un joven de 15 años que recibió 450 mg de 1-2-dihidro-cortisona en forma de comprimidos de predorgasona (prednisona) durante los 17 días que precedieron a su fallecimiento. Y en la fig. 8-B mostramos los infiltrados descubiertos en una niña de 12 años que recibió 1365 mg de delta-hidro-cortisona (prednisolona) en forma de comprimidos de Meticortelona durante los 33 días que precedieron a su muerte.

6. NEUMONITIS REUMÁTICA

En nuestros 30 casos había 11 con neumonitis, frecuencia notablemente elevada. De los 11 casos de neumonitis, en 7 el proceso mostraba intensidad máxima, (casos 1, 5, 11, 17, 22 y 24). Los 4 casos restantes (3, 19, 25 y 29) eran de intensidad moderada. No hay datos estadísticos que permitan aceptar una influencia evidente de la cortisona sobre la neumonitis reumática.



A



B

FIG. 8

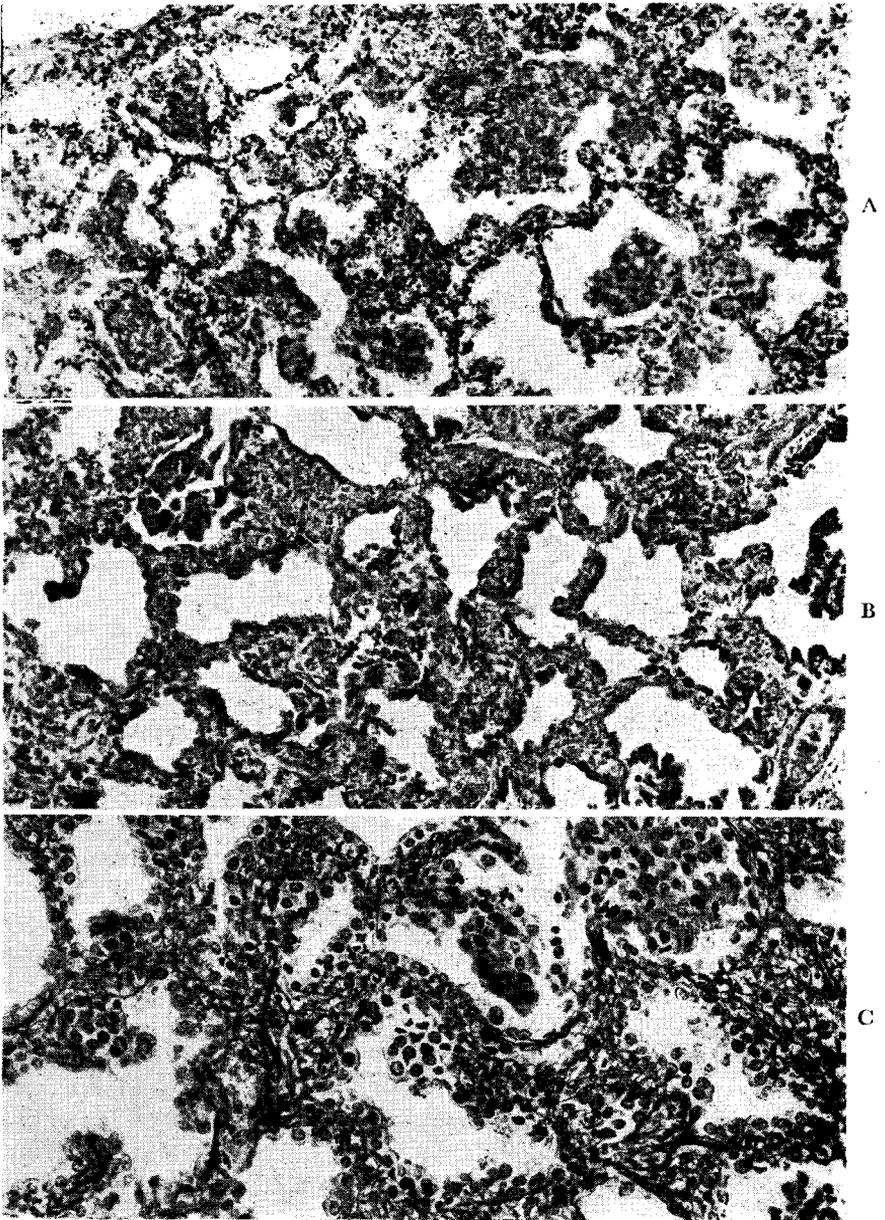


FIG. 9

El estudio de las preparaciones microscópicas también nos permite añadir aquí algunos detalles de interés. 1) La elevada frecuencia con la que se encuentra gran cantidad de substancia fibrinoide en las paredes de los vasos alveolares. 2) El exudado se organiza lentamente, pero produce muchos nódulos fibrosos intralveolares (cuerpos de Masson). 3) La neumonitis reumática evoluciona con gran proliferación celular y termina dejando focos de esclerosis pulmonar. La proliferación afecta tanto a los tabiques interalveolares como al revestimiento mismo del alvéolo. Con referencia a los fibroblastos del tabique conviene señalar que se presentan como elementos de aspecto epitelial, los cuales engruesan los tabiques en forma que cuando la lesión es difusa no puede diferenciarse de la esclerosis pulmonar idiopática de Hamman y Rich por el sólo estudio microscópico de las preparaciones. Las coloraciones específicas para fibras conectivas nos enseñan que son efectivamente fibroblastos. Otras veces, los focos circunscritos de esclerosis pulmonar postneumonitis son difíciles de diferenciar de las cicatrices que dejan los infartos. Por otra parte, los elementos que revisten la pared alveolar alcanzan desarrollo que recuerda la reversión fetal, característica de algunas formas de atelectasia; pero, a diferencia de ellas, en la neumonitis reumática tratada con cortisona la proliferación epitelial no se acompaña necesariamente de fibrosis en los mismos tabiques ni de disminución en la luz del alvéolo.

La fig. 9 A contiene un campo de neumonitis reumática con necrosis fibrinoide de los tabiques alveolares; pertenece a un niño de 11 años que estuvo recibiendo durante 53 días consecutivos dosis progresivamente decrecientes y comprendidas entre 60 y 20 mg diarios de prednisolona, en forma de comprimidos de Meticortelona, hasta hacer un total de 1663 mg. La fig. 9 B nos muestra la esclerosis pulmonar difusa en un joven de 17 años que todavía tenía neumonitis evolutiva en algunas partes del pulmón y que sucumbió habiendo recibido 465 mg de prednisona en forma de comprimidos de Meticorten durante los 17 días que precedieron al fallecimiento. Y la fig. 9 C es otro campo del mismo pulmón con proliferación epitelial de los revestimientos alveolares.

Como consecuencia inmediata de la necrosis alveolar, en la neumonitis reumática hay con frecuencia hemorragias intersticiales y alveolares (pulmón jaspeado). Pero nos parece que dichas hemorragias son mucho mayores en los enfermos sometidos a tratamiento de cortisona durante la fase necrosante del proceso. La fig. 10 nos muestra el aspecto macroscópico del pulmón con extensas hemorragias complicando la neumonitis, en un niño de 11 años que recibió, en dosis progresivamente decrecientes de



FIG. 10

comprimidos de Meticortelona, una cantidad total de 1663 mg de prednisolona.

7. ENCEFALOPATÍA REUMÁTICA

Sólo 1 de nuestros 30 casos manifestó síntomas clínicos de encefalopatía, y fué precisamente el Núm. 1, que sólo recibió 110 mg de Meticorten (prednisona) durante las 48 horas antes de su muerte. Como esta proporción es muy inferior a la encontrada en los enfermos con reumatismo activo antes del advenimiento de la cortisona, suponemos que la medicación esteroidea actúa favorablemente, evitando en muchos casos las lesiones cerebrales. Sin embargo, y precisamente por la falta consiguiente de material adecuado, no hemos podido estudiar la base morfológica en la que debe basarse el efecto beneficioso de la cortisona sobre las alteraciones encefálicas de la fiebre reumática.

8. INTERPRETACIÓN DE LOS HALLAZGOS

El efecto de la cortisona y de la HACT sobre los síntomas articulares de la artritis reumatoide, constituyó el punto de partida para muchos trabajos clínicos y experimentales sobre la actividad farmacológica de los corticosteroides. La producida sobre la artritis reumatoide se ha explicado porque, durante la enfermedad mencionada, se despolimeriza parcialmente el ácido hialurónico presente en el líquido sinovial, y la administración de cortisona va seguida de una rápida polimerización de los mucopolisacáridos del tejido conectivo en general y del ácido hialurónico de las articulaciones en particular. Además, la cortisona estimula a las células cebadas a segregar ácido hialurónico, impide la síntesis de los mucopolisacáridos y dificulta la formación de fibrillas por los fibroblastos. Con cortisona, las heridas curan despacio y el tejido de granulación se forma mal. En fin, la cortisona inhibe a las hialuronidasas.

Desde el punto de vista clínico, es bien conocido que la cortisona está contraindicada en las personas que padecen procesos necróticos, especialmente úlceras del aparato digestivo, apendicitis aguda y tuberculosis evolutiva. Además, en la bibliografía reciente se encuentran reiteradas referencias a la gravedad de las infecciones desarrolladas en los enfermos con tratamiento de esteroides, por cuanto suelen transcurir sin síntomas que las manifiesten y se propagan con tal rapidez que causan frecuentemente la muerte.

Ninguna de las propiedades acabadas de mencionar para la cortisona permite presumir que pueda actuar en forma directa e importante sobre el desarrollo de las lesiones anatómicas que constituyen la expresión formal de actividad durante el desarrollo de la fiebre reumática, si se exceptúa la poliartritis. Así sucedió, en efecto, en nuestra serie de enfermos. La única otra alteración que quedó borrada en la historia clínica de los enfermos tratados con cortisona fue la encefalopatía. Por supuesto, considerados en conjunto, los graves enfermos que constituyeron nuestro material de trabajo resultaron considerablemente beneficiados desde el punto de vista clínico, en especial por lo que se refiere a los síntomas generales: pérdida de peso, fiebre, diaforesis, palidez, anorexia y malestar general; también mejoraron algunos signos objetivos, en particular la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos, la anemia y la proteína C reactiva (*Mendoza*). Pero ninguno de estos cambios puede adscribirse a las lesiones anatómicas de actividad reumática.

Los hallazgos anatómicos resumidos en los capítulos anteriores de este

trabajo pueden interpretarse en la forma que vamos a comentar a continuación.

1. El desarrollo exuberante de verrucosidades fibrinosas sobre las válvulas cardíacas parece una consecuencia de la gran amplitud alcanzada por la necrosis en las lesiones reumáticas evolutivas. Y no parece infundado suponer que la necrosis fibrinoide pueda desarrollarse con mayor facilidad bajo los efectos de los corticosteroides. Por el mismo motivo, no se inhiben las complicaciones trombóticas y resultan favorecidas las embolias en los reumáticos cuando se emplea cortisona. Al mismo tiempo quizá se favorezca también la necrosis de las paredes vasculares y del parénquima hepático crónicamente congestionado por insuficiencia hepática. Es posible que la necrosis se exagere en las lesiones reumáticas tratadas con cortisona a través de dos mecanismos diferentes: *a*) directo, por las reacciones antígenoanticuerpo propias de sensibilización reumática, como en el reumatismo ordinario; y *b*) indirecto, por la existencia de infecciones sobreañadidas, capaces de exagere el mecanismo necrosante. La mayor parte de los enfermos de nuestra serie estuvieron sometidos a tratamiento con antibióticos, al mismo tiempo que con corticosteroides, y es sabido que antibióticos y cortisona sumados cambian en tal forma la patología de los procesos infecciosos, que de ellos no suele quedar otra huella anatómica sino la necrosis; el predominio de las necrosis vasculares en el riñón nos parece un dato importante en favor de su origen indirectamente infeccioso.

2. La lenta organización de las verrugas fibrinosas superficiales y de los depósitos fibrinoides profundos, puede relacionarse con el comprobado efecto de la cortisona sobre las cicatrices. Esta misma explicación alcanza también a la menor deformidad producida en el tejido conectivo de las válvulas durante el tratamiento con corticosteroides, a la laxitud de la síntesis pericárdica consecutiva a la pericarditis que evoluciona en las mismas condiciones farmacológicas, a la esclerosis difusa de los pulmones y a la extraordinaria producción de cuerpos de Masson después de la neumonitis reumática, así como a la reacción fibroblástica que hemos encontrado en muchos lugares del organismo de los enfermos tratados con cortisona.

3. Muchos autores han sostenido, si bien sin suficientes pruebas ni demasiado entusiasmo, que las células de Aschoff son fibroblastos, en oposición a la opinión de unos pocos, que las consideran íntimamente relacionadas con las fibras musculares, y ante la indiferencia de la mayoría que las tienen por macrófagos modificados. El problema del significado de

las células de Aschoff nos parece sin embargo, de la mayor importancia doctrinal, y en trabajos anteriores hemos presentado pruebas sobre su naturaleza fibroblástica real. Esta idea queda ahora reforzada por los efectos de la cortisona sobre la lesión reumática específica. En efecto, nos parece muy claro que, en tales circunstancias farmacológicas, las células de Aschoff actúan como fibroblastos: toman primero característica forma bi o tripolar, elaboran pronto fibrillas colágenas y terminan constituyendo fascículos cicatrizales laxos, idénticos a los resultantes de la organización de las lesiones necróticas extensas y de la pericarditis. Este fenómeno de transformación fibroblástica de los nódulos de Aschoff representa aparentemente el substrato morfológico específico del efecto farmacológico de la cortisona sobre la carditis reumática.

4. La aparición de células basófilas en los nódulos de Aschoff, cu-riosa modificación morfológica encontrada sólo en enfermos tratados con corticosteroides, puede atribuirse a dos causas: *a)* acción directa de la cortisona sobre las células, alterando el metabolismo de los fibroblastos activos en el sentido de aumentar la producción de ácido desoxirribunucleico; y *b)* consecuencia de la necrosis, traducida indirectamente por una modalidad nueva de un fenómeno morfológico conocido desde antiguo, la picnosis celular. Aún sin pruebas experimentales, nos parece mucho más probable la segunda presunción.

5. El desarrollo de necrosis por las paredes vasculares de miocardio, pulmones, hígado, bazo, riñones, etc, durante el tratamiento con cortisona, relaciona la fiebre reumática con la poliarteritis nodosa. Y la presencia de células basófilas en los nódulos de Aschoff bajo condiciones similares constituye un eslabón que liga la fiebre reumática necrosante grave al lupus eritematoso. Estas coincidencias morfológicas contribuyen a estrechar los lazos que, desde el punto de vista patogénico y según notó Klemperer, asocian las seis enfermedades de la colágena entre sí hasta constituir un nuevo y bien definido capítulo de la Patología.

6. Los infiltrados inflamatorios que, durante la carditis reumática, ocupan predominantemente las válvulas, el endocardio de la aurícula izquierda y toda la pared de la orejuela en este mismo lado, nos parecen lesiones inespecíficas. Pero esto no quiere decir que sean autónomas; al contrario, su intensidad mide la de las lesiones específicas, cuya consecuencia representan.

7. La esclerosis pulmonar consecutiva a la neumonitis reumática tratada con corticosteroides relaciona dicha neumonitis con la esclerosis pulmonar difusa de Hamman y Rich. El papel farmacológico de la cortisona

en ambos procesos parece limitarse a dificultar el desarrollo de cicatrices retráctiles, causa de obstáculo circulatorio local y del cor pulmonale crónico concomitante.

* * *

No debo terminar de presentar a ustedes este trabajo sin hacer presente mi gratitud a todo el personal del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Cardiología, que me ha ayudado en su realización material. En realidad, esta comunicación es la parte básica de otra más extensa que pronto estará terminada y se publicará con la colaboración de los Dres. Costero, Chávez, Monroy y Contreras. A todos, mis gracias más sinceras.

REFERENCIAS

- Asboe-Hansen, G.* Hormonal effects on connective tissue En C. Ragan: Connective Tissues. Trans. Fifth Conf., J. Macy Found., Nueva York, 123, 1951.
- Asboe-Hansen, G.* The mast cell. Cortisone action on connective tissue. Proc. Soc. exper. Biol. & Med., 80:677, 1952.
- Asboe-Hansen, G.* Connective Tissue in Health and Disease E. Munksgaard, Copenhagen, 1954.
- Bennett, G. A.* Pathology of connective tissue, fibrinoid degeneration En C. Ragan: Connective Tissue. Trans. First. Conf., J. Macy Found., Nueva York, 44, 1951.
- Benim, J. J.* Clinical effects of cortisone and ACTH on rheumatic diseases. Bull. New York Acad. Med., 27:75, 1951.
- Cohen, S. G. y Moses, C.* Effect of cortisone on experimental production of arteritis passive sensitization. J. Lab. & Clin. Med., 37:764, 1951.
- Dorfman, A. y col.* Effect of adrenocorticotrophic hormon on rheumatic fever. Pediatrics, 8:603, 1951.
- Fishel, E. E.* Hypersensitivity and the hyperadrenal state. En C. Ragan: Connective Tissues. Trans. Third Conf., J. Macy Found., Nueva York, 117, 1951.
- Fischel, E. E.* The relationship of adrenal cortical activity to immune responses. Bull. New York Acad. Med., 26:255, 1950.
- Fischel, E. E., Stoerk, H. C. y Bjerneboe, M.* Failure of cortisone to affect rate of disappearance of antibody protein. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 77:111, 1951.
- Germuth, F. G., y Ottinger, B.* Effect of 17-hydroxy-11-de-hydrocorticosterone (compound E) and of ACTH on Arthus reaction and antibody formation in rabbits. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 74:815, 1950.
- Germuth, F. G., Oyama, J. y Ottinger, B.* The mechanism of action of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterona (compound E) and of the adrenotropic hormone in experimental hypersensitivity in rabbits. J. Exp. Med., 94:139, 1951.
- Gómez Mont, F.* Regulación endocrina de los procesos metabólicos. Seminarios de Grabar, P., Bernacerraf, B. y Biozzi, G. Action de la cortisone et d'un extrait corticosurrénal sur le choc anaphylactique passif du cobaye. Ann. Int. Pasteur. 81:187, 1951.
- Hackel, D. B., Portfolio, A. G. y Kinney, T. D.* Experimental nephrotoxic nephritis in the rat treated with ACTH or cortisone. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 74: 458, 1950.
- Harris, S. y Harris, T. N.* Effect of cortisone on some reactions of hypersensitivity in laboratory animals. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 74:186, 1950.
- Harris, T. N. y col.* Therapeutic effects of ACTH and cortisone in rheumatic fever: cardiologic observations in a controlled series of 100 cases. Pediatrics. 17:11, 1956.

- Hench, P. S. y col.* Effects of adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (compound E) on acute phase of rheumatic fever: preliminary report. Proc. Staff Meet., Mayo Clinic, 24:277, 1949.
- Howes, E. L.* The connective tissue in wound healing. En *Asboe-Hansen, G.* Connective Tissue en Health and Disease, E. Munskgaard, Copenhagen, 159, 1954.
- Ingle, D. J.* The biologic properties of cortisona; a review. J. Clin. Endocrinol., 10:1312, 1950.
- Iversen, K.* Hormonal influence on connective tissue. En *Asboe-Hansen, G.* Connective Tissue en Health and Disease, E. Munskgaard, Copenhagen, 130, 1954.
- Leger, J., Leith, W. y Rose B.* Effect of adrenocorticotrophic hormone on anaphylaxis in the guinea pig. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 69:465, 1948.
- Lukens, F. D. W.* Medical Uses of Cortisone. The Blakiston Co. Inc., Nueva York, 1954.
- Massell, B. F.*, ACTH and cortisone therapy of rheumatic fever and rheumatic carditis. New England J. Med., 251:183, 221 y 263, 1954.
- Mendoza, F.* Profilaxis de la fiebre reumática. Prensa Med. Mex., 22:1, 1957.
- Mendoza, F.* Antibióticos y esteroides en el reumatismo. Seminarios de la Cátedra de Anatomía Patológica. Escuela Nacional de Medicina, 3:89, 1957.
- Porter, K. R.* Repair Processes in connective tissues. En C. Ragan: Connective Tissues. Trans. Second. Conf., J. Macy Found., Nueva York, 157, 1951.
- Ragan, C.* Effect of ACTH and cortisone on connective tissues. En C. Ragan: Connective Tissues. Trans. First Conf., J. Macy Found., Nueva York, 137, 1951.
- Ragan, C. y col.* Effect of cortisone on production of granulation tissue in the rabbit. Proc. Soc. exper. Biol. & Med., 72:718, 1949.
- Ragan, C. y col.* The effect of ACTH and cortisone on connective tissue. Bull. Nueva York Acad. Med., 26:251, 1950.
- Rich, A. R., Berthrong, M. y Bennet, I. L. Jr.* The effect of cortisone upon the experimental cardiovascular and renal lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. Bull. Johns Hopkins Hosp., 87:549, 1950.
- Robles Gil, J.* Acciones fisiofarmacológicas de los corticosteroides y sus aplicaciones en la clínica. Principia Cardiol., 2:349, 1955.
- Seifter, J. y col.* Effect of cortisone, hyaluronidase, desoxycorticosterone and artisona on experimental serum disease in rabbits. Proc. Soc. exper. Biol. & Med., 75:337, 1950.
- Stollerman, G. H., Rubin, S. J. y Plotz, C. M.* Effect of cortisone on passively induced skin hypersensitivity in man. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 76:261, 1951.
- Videbaek, A. y col.* Effect of ACTH and cortisone on rheumatic fever. Acta endocrinol., 4:245, 1950.
- Zachariae, L.* Hydrocortisone acetate applied intraperitoneally. I: Inhibitory affect on adhesions produced by talc. Acta endocrinol., 16:149, 1954.
- Zachariae, L. y Moltake, E.* Influence of hydrocortisone (compound F) on mast cells of normal skin and healing Wounds in rabbit. Acta endocrinol., 16:300-304, 1954.

PATOLOGIA DE LA FIEBRE REUMATICA TRATADA
CON CORTICOSTEROIDES*

COMENTARIO AL TRABAJO DE LA DRA. BARROSO M.

DR. TOMÁS G. PERRIN

EN EL TRABAJO inaugural de la profesora Barroso campean el estricto rigor científico, la claridad y sobriedad expositivas y la profusa, fiel y precisa documentación iconográfica, característicos en la escuela del doctor Costero, de la que es personalidad relevante nuestra primera, y meritísima académica.

Ajustándome a la brevedad que reglamentariamente se me impone, intentaré subrayar algunos de los hallazgos expuestos por tan distinguida investigadora en sus estudios sobre alteraciones morfológicas imputables a la terapéutica corticoesteroides, en casos mortales de fiebre reumática.

De ocho signos peculiares en ésta, creo ver en cuatro las más notables repercusiones: la extensión, nunca antes igualada, de las zonas necróticas fibrinoides, en el miocardio; las necrosis renales, corticales y parietoarteriolas (sospechadas antes, y ahora evidenciadas); la disminución numérica de nódulos de Aschoff, con evolución de sus células típicas en auténticos activos fibroblastos (amén de la presencia de macrocitos basófilos) y la probable acción inhibitoria de la cortisona sobre el desarrollo de encefalopatías reumáticas. Las que, por ciento, brindaron otrora ancho campo a la doctora Barroso, a su maestro el profesor Costero y a los doctores De Gortari y Pellón para importantes descubrimientos.

Sin osar hacer apreciación alguna de matiz terapéutico, en estas obser-

* Leído en la sesión del 12 de marzo de 1958.

vaciones parecen verse balanceadas acciones protectoras y agresivas del fármaco.

Pero al considerar las complicaciones del reumatismo, impresionan los estudios de nuestra docta compañera sobre los coágulos de las orejuelas, en cuya lenta organización ve aumentado el peligro de embolias. Y es no menos impresionante encontrar triplicada la frecuencia de las necrosis hepáticas, en el tratamiento hormonal.

* * *

Entre las siete consideraciones con que finaliza este singular trabajo resaltan los resultados, un tanto paradójicos, de retardar la cortisona los procesos cicatriciales (pese a su reconocido estímulo de proliferación fibroblástica) por dificultar los procesos normales de inogénesis, y de provocar éstos en las células de Aschoff, donde nunca fueron vistos, aunque sí sospechados.

Severa consigo misma, la doctora Barroso vuelve a ocuparse de las grandes células basófilas que la acción de la cortisona hace aparecer en los nódulos dichos y reconsidera su inicial afirmación de que como en los cuerpos hematoxínófilos del lupus eritematoso, la afinidad colorante sea debida a modificaciones topográficas en la síntesis del ácido desoxirribonucleico. Se inclina ahora a aceptarla como un fenómeno de picnosis. No puedo menos de externar mis simpatías por su opinión primera; en la picnosis hay ciertamente, condensación del material cromófilo pero con reducción del volumen nuclear, y confinado bajo el cariolema. En otras manifestaciones de patología nuclear puede haber diseminación del material cromófilo en el protoplasma, con pérdida total de la individualidad del núcleo como en la cariorrexis, o parcial como en la carioptosis, lo que no parece ocurrir en las células que estoy considerando. En cambio, podemos tomar en cuenta que el ácido desoxirribonucleico característico de la basicromatina suele encontrarse normalmente en estructuras protoplásticas (fasciculares y granulares, revelables por microscopía electrónica) dando a los citoplasmas basofilia intensa.

Es de notoria importancia el servicio prestado por la cortisona a la Patología, en los estudios de la doctora Barroso, ya que provocando ciertas lesiones afines a las de la poliarteritis nudosa, y del lupus eritematoso diseminado, da un poderoso argumento para incluir a la fiebre reumática en ese grupo de colagenopatías que tantas inquietudes ha despertado en la Clínica y en el Laboratorio.

* * *

Y ya, al inexorable filo de los cinco minutos, debo dar fin a este esbozo de impresiones.

Señorita doctora y profesora Rosario Barroso Moguel:

Bienvenida seais al seno de esta secular Institución, que mucho espera de nuestros altos méritos y que hoy ve un tanto desvaída su austeridad al recibir, entre fragancias de juventud, el sazonado fruto de vuestro saber.