

FIEBRE Y CARDIOPATIA REUMATICAS

HÉCTOR MÁRQUEZ-MONTER * Y TOMÁS VELÁSQUEZ ‡

- I. Historia
- II. Anatomía, histología y ultraestructura normales del corazón
- III. Epidemiología de la fiebre reumática
- IV. Etiología y patogenia
- V. Lesiones de la fiebre reumática
 - Cardiopatía aguda
 - Cardiopatía crónica
 - Complicaciones
 - Patología sistemática
- VI. Cuadro clínico
- VII. Tratamiento y profilaxis

* Académico numerario. Departamento de Investigación Científica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

‡ Académico correspondiente. Universidad Autónoma Potosina.

PROLOGO

LA MOTIVACIÓN que ha encauzado la escritura de esta monografía sobre fiebre reumática, ha sido la presentación de un enfoque central de la patología de la enfermedad, complementado con otros capítulos sobre epidemiología, etiología y patogenia, clínica y tratamiento y profilaxis, sin los cuales los cuadros anatomopatológicos carecerían del interés y se presentarían como aspectos aislados de museo.

La monografía está dirigida al médico general, internista, cardiólogo, cirujano cardiovascular, patólogo y estudiante de medicina, con la idea de presentar un aspecto integral de la enfermedad reumática, cuya elevada frecuencia en nuestro medio sigue atrayendo el interés de médicos, tanto en el terreno de la investigación como de la práctica cotidiana.

Ha sido especial interés de los autores presentar en forma concisa todos los aspectos fundamentales y recientes en relación a la etiología y patogenia de la fiebre reumática, a tono con los

conocimientos recientes en el terreno de la inmunología. Asimismo, se ha tratado de presentar en forma sucinta la parte correspondiente al cuadro clínico, tratamiento y profilaxis. Por otra parte se ha tratado de presentar la mayor parte posible de lesiones reumáticas, tanto macroscópicas como microscópicas, ya que no existen publicaciones en las que se ejemplifiquen suficientemente estas lesiones. Su interés redundará, pensamos, en mayor comprensión del estudioso de los problemas médicos y quirúrgicos de la cardiopatía reumática.

El material anatómico expuesto en la presente monografía ha sido colectado de autopsias del Hospital General de la Secretaría de Salubridad y Asistencia de la ciudad de México y del Hospital Central de San Luis Potosí.

Queremos agradecer la colección de parte del material anatómico y la revisión de parte del manuscrito a la doctora Guillermina Merino, así como, sus valiosas sugerencias a los doctores Blanca R. Ordóñez de la Mora, y Roberto Kretschmer. Agradecemos también a la señorita Lucía Ponce de León Basave su interés en la transcripción del manuscrito.

Capítulo I

HISTORIA

LA FIEBRE REUMÁTICA parece tener una historia muy antigua, Hipócrates la reconoció como un síndrome sin conexión alguna con la pelagra.

De acuerdo con Wells (1812),¹ David Pitcairn del Hospital de St. Bartholomew's en 1788, fue el primero en señalar que las personas enfermas de reumatismo tenían frecuentemente síntomas de una enfermedad orgánica del corazón y, puesto que ambas afecciones dependían a menudo de una misma causa, llamó a la última de dichas enfermedades "reumatismo del corazón". Sus observaciones fueron recogidas en la segunda edición de la *Morbid Anatomy* de Baillie, publicada en 1797.²

El gran médico francés Jean Baptiste Bouillaud,³ (fig. 1) por primera vez demostró la pancarditis de origen reumático y fue el primero en usar los términos de endocardio y endocarditis, encontró signos de cardiopatía en una gran proporción de pacientes con reumatismo articular agudo, y atribuyó esta cardiopatía al daño reumático en las válvulas cardíacas (fig. 2). También Jenner fue de los primeros en asociar la fiebre reumática con las lesiones cardíacas pues en los archivos de la Fleece Medical Society consta que el 29 de julio de 1789, "*Mr. Edward Jenner favored the society*

with remarks on a disease on the heart following acute rheumatism illustrated by dissections". (El Sr. Edward Jenner contribuyó a la sociedad con notas de acerca de una enfermedad del corazón, consecutiva a reumatismo agudo, ilustradas mediante disecciones). En 1793 Baillie, en la primera edición de su libro ya mencionado, describió por primera vez la forma aguda de la pericarditis, pues ya Pulteney en 1761 había descrito el de un joven con "pericardio adherente" y con historia previa sugestiva de fiebre

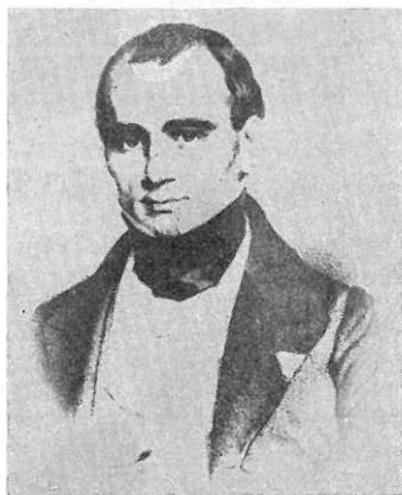


FIG. 1. Reproducción de un cuadro de J. Bouillaud.

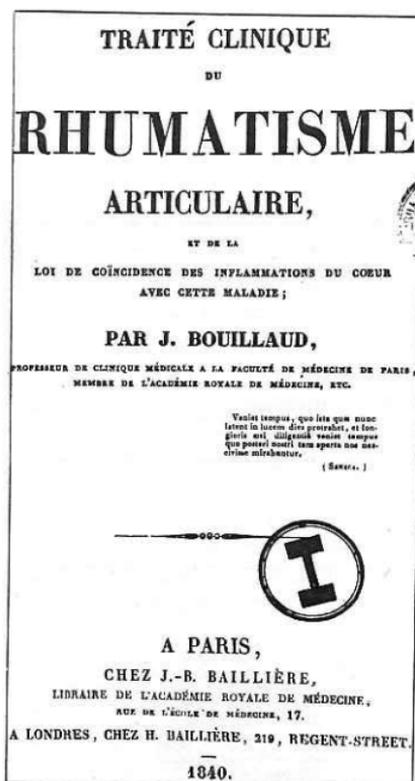


FIG. 2. Portada del libro de J. Bouillaud sobre el tratado clínico del reumatismo.

reumática. Itard,⁴ en 1824 hizo conjeturas que el reumatismo puede involucrar primariamente el miocardio sin afectar las articulaciones. Los trabajos de Broughton en 1827 y de Heyfelder en 1834, contribuyeron al conocimiento de la pericarditis reumática.^{2,5} En 1840, Bouillaud publicó su clásico libro sobre reumatismo agudo y su asociación con las inflamaciones del corazón, en donde expresa su famosa

ley de la coincidencia; el concepto de endocarditis también se le atribuye a este autor.

De acuerdo con Sacks,⁶ Hardy (1876), Besnier (1876), West (1878) y Goodhart (1879), apoyaron con ciertos datos la posibilidad de un ataque al miocardio durante el reumatismo; y Vaisse en (1885), fue quien describió las lesiones miocárdicas intersticiales. En 1894 Romberg observó en el miocardio un infiltrado celular intersticial difuso, constituido en parte por grandes células similares a las descritas posteriormente por Aschoff; y Poyton (1899) describió focos intersticiales que indudablemente correspondían al nódulo de Aschoff. Sin embargo, el mérito de haber dado una descripción precisa y haber reconocido el carácter específico de dichas lesiones focales corresponde a Ludwig Aschoff quien publicó sus observaciones en 1904, en las cuales describió la lesión cardíaca granulomatosa patognomónica.⁷

En los últimos 35 años, los investigadores se han ocupado de estudios bacteriológicos e inmunológicos en un esfuerzo poco afortunado para determinar el agente etiológico de la enfermedad. La mayoría de estos estudios han sido centrados alrededor del posible significado etiológico de microorganismos pertenecientes al género estreptococo.⁸

Numerosos trabajos, tanto extranjeros como nacionales, han permitido conocer mejor todavía la anatomía patológica de la fiebre reumática. Entre los primeros se encuentran los de Klotz

(1912), Pappenheimer y Von Glahn (1924, 1927) MacCallum (1924), Klinge (1933), Swift,⁹ (1924, 1929, 1927), Gross (1935) y Clawson,¹⁰ (1925, 1945); entre los segundos, los de Costero,¹¹ Costero, Barroso-Moguel y Chévez.¹²

Weintraud,¹³ al pensar acerca de la patogenia de la fiebre reumática expresó: *"la enfermedad muestra una reacción individual del organismo, no a la invasión bacteriana primaria o las toxinas bacterianas sino a una especie de reacción anafiláctica debida a una condición alérgica secundaria causada por la infección"*, y en 1913 concluyó que la fiebre reumática era una "reacción anafiláctica". Klinge,¹⁴ en 1929 produjo artritis al inyectar suero de caballo a conejos y lo interpretó como un proceso degenerativo en la sustancia fundamental del tejido conjuntivo en el que la necrosis fibrinoide fue la lesión más importante, y comparó estos resultados con los observados en la poliartritis reumática humana y describió en algunos de los conejos sensibilizados lesiones perivasculares en el corazón análogas a los cuerpos de Aschoff. Vaugel y Junhans¹⁵ produjeron arteritis en el corazón y otros órganos y endocarditis valvular en los conejos por inyecciones parenterales repetidas de suero extraño y Vaubel interpretó estos cambios vasculares como representantes de inflamación "fibrinoide" de la colágena y consideró que algunas de las lesiones semejabán a aquellas de la periarteritis nudosa, tromboangéitís obliterante y especialmente la arteritis reumática. Klinge,

Vaubel y Junhans concluyeron que sus experimentos en animales apoyaban el concepto de que la hipersensibilidad era el mecanismo patogénico de la fiebre reumática. En 1930 se descubrió que la enfermedad estaba asociada con estreptococo hemolítico del grupo A, pero estudios posteriores han demostrado que la fiebre reumática no es simplemente una infección bacteriana sino que probablemente es el resultado de una reacción antígeno-anticuerpo anormal que puede ser determinada genéticamente. Rich,¹⁶ señaló que las lesiones de la fiebre reumática son el resultado de una forma de hipersensibilidad anafiláctica. Murphy,¹⁷ demostró que la inyección repetida en conejos de estreptococos produce a la larga lesiones cardíacas y describió la teoría hetero-alérgica donde supone la aparición de una reacción masiva consecutiva a una infección específica que sobreviene en un organismo sensibilizado por otras infecciones.

Desde el punto de vista terapéutico, Striker y See (1876),⁸ introdujeron con buen éxito los salicilatos. Su administración, siguiendo determinadas reglas, es revalorada por las técnicas modernas. Posteriormente se instauraron nuevos medicamentos como son la antipirina, la aminofenazona, y el gentisato sódico. El tratamiento hormonal se empezó a utilizar a partir de 1950, y aunque se considera de importancia, actualmente su empleo tiende a desaparecer. El advenimiento de la cirugía cardíaca, en que destacan los trabajos pioneros de Allen y Graham, Cutler y Levine, y Souttar,¹⁸ en ope-

raciones sobre la válvula mitral y posteriormente, los adelantos significativos de la cirugía con el corazón abierto y el empleo de prótesis valvulares, son los que por los avances en metodología diagnóstica, han permitido ofrecer mayor sobrevida al enfermo con cardiopatías valvulares. Desde el punto de vista profiláctico, el tratamiento de la fiebre reumática se basa fundamentalmente en las sulfamidas y la penicilina, como agentes que hacen desaparecer las infecciones estreptocó-

cicas de la parte alta del aparato respiratorio.

En un futuro no muy lejano, en el que la mayoría de las condiciones socioeconómicas de la gente logren un curso paralelo al desarrollo del conocimiento médico, la fiebre reumática tendrá necesariamente que desaparecer como ha ocurrido con ciertas enfermedades infecciosas; quizás antes de haber logrado un conocimiento más cabal de sus mecanismos etiológicos y patogénicos.

Capítulo II

ANATOMIA NORMAL DEL CORAZON

Situación del corazón *in vivo*

EN LA EXPOSICIÓN que sigue se señalan únicamente los datos relacionados con estructuras cardíacas que se alteran con la fiebre reumática.

La anatomía del corazón en el paciente no es superponible a la del corazón extraído del cuerpo después de la muerte, porque en el último caso se toma como base a las aurículas y como punta a la parte más saliente de los ventrículos, mencionándolos respecto a su situación, arriba a las aurículas y abajo a la punta. Por las observaciones hechas durante intervenciones quirúrgicas se sabe que la orientación normal de las aurículas, duran-

te la vida, es hacia atrás y a la derecha de los ventrículos, que los anillos valvulares auriculoventriculares se encuentran en un plano casi vertical y que sus valvas se abren en dirección izquierda. La superficie inferior del corazón se apoya directamente sobre el diafragma, dato que se puede constatar en el curso de las intervenciones quirúrgicas efectuadas sobre el fondo gástrico en donde se ve latir el corazón a través del diafragma. También se nota esa disposición durante las toracotomías y al abrir el pericardio.

Es importante hacer notar que la aurícula izquierda no se encuentra a la

izquierda sino que es una estructura posterior, localizada entre la columna vertebral y el resto del corazón, precisamente en la parte central de la silueta cardiaca.¹⁹ Se señala esta relación puesto que así se comprende fácilmente el por qué cuando hay crecimiento auricular izquierdo el resto del corazón se rechaza hacia adelante debido a que la inmovilidad de la columna impide su desplazamiento hacia atrás, lo que eleva la pared costal anterior, dato que puede palpase fácilmente. También es interesante recordar que la aurícula izquierda está en íntimo contacto con el esófago, representa la relación más importante con esa porción del tubo digestivo. Así se comprende la aparición de disfgia en casos de crecimiento auricular izquierdo exagerado.

El ventrículo derecho está situado en un lugar más hacia adelante que sobre la derecha y por eso su agrandamiento levanta la cara anterior del tórax.

El peso normal del corazón es ligeramente variable en relación con la talla del sujeto y su ocupación, pero conviene saber que las cifras límites superiores corresponden a 300 g. para el hombre y 250 g. para la mujer. El corazón debe pesarse sin coágulos en su interior, cortando los grandes vasos inmediatamente por arriba de las válvulas pulmonar y aórtica.

Válvula mitral

La válvula mitral está formada por dos valvas, la posterolateral o mural y

la anteromedial o aórtica. Mide de 8 a 10 cm de circunferencia. La valva posterolateral es bastante recta y más pequeña que la anteromedial; su forma es más o menos triangular, se origina a partir del anillo fibroso situado entre la aurícula y el ventrículo, que forma parte del esqueleto cardiaco. Con frecuencia el miocardio auricular se extiende hasta cerca de la inserción valvular. Mide aproximadamente 10 mm de longitud en el corazón adulto normal (fig. 3).

La valva anteromedial o aórtica es mucho más grande y de estructura más complicada. Tiene forma aproximada triangular, mide entre 20 y 30 mm. de longitud, cuelga como si fuera una cortina, separando las vías de entrada y salida del ventrículo izquierdo. Sus extremos se continúan con el anillo valvular y su parte media está unida, en una pequeña extensión, al tabique interventricular. La porción entre ella se adhiere y se dirige, a partir de la raíz aórtica hacia abajo, entre las valvas aórticas izquierda y no coronaria; el centro se proyecta hacia arriba para llenar el espacio comprendido entre las dos valvas aórticas, formando así la punta del triángulo, con la pared auricular del otro lado. Recuérdese que la base del ventrículo izquierdo está ocupado por las válvulas mitral y aórtica y por eso el anillo valvular mitral tiene forma de riñón.²⁰

La válvula mitral está fijada en su sitio y funciona adecuadamente merced a los músculos papilares, que representan una forma especializada de las trabéculas carnosas y frecuentemente

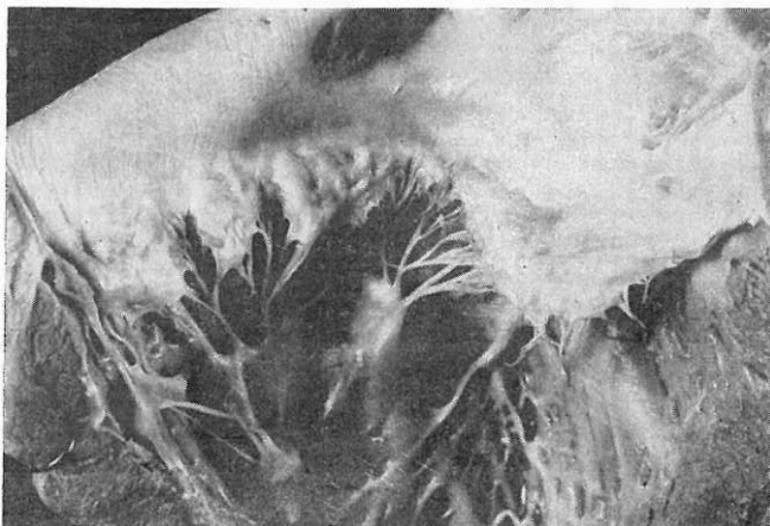


FIG. 3. Válvula mitral de sujeto adulto normal. El ventrículo izquierdo se ha abierto por detrás; a la izquierda se ve la valva posterolateral y a la derecha la anteromedial o aórtica. Esta es triangular, cubre parcialmente a la cara izquierda del tabique interventricular. Nótese el ligero engrosamiento normal del borde libre, las nudosidades correspondientes a las zonas de inserción de las cuerdas tendinosas, y la delgadez e independencia de éstas. Las comisuras no están totalmente separadas, sino que se continúan en un corto trecho, de milímetros.

parecen una parte exagerada de la trabécula, con una extremidad libre, donde está implantada la cuerda tendinosa. En el ventrículo izquierdo existen ordinariamente dos grupos de músculos papilares: el posteromedial situado en la parte posterior de la unión de la pared libre posterior con el tabique interventricular, y el anteromedial que se encuentra sobre la pared libre anterolateral, formado por un conjunto de dos o tres estructuras bien definidas, íntimamente asociadas, provistas de cuerdas tendinosas en la punta.

El eje de los músculos papilares está orientado generalmente en sentido pa-

ralelo al de la cavidad ventricular, y como la dilatación ventricular afecta predominantemente la región apical, parece como si los músculos se acercaran al anillo valvular. En la dilatación el eje es tangencial al de la cavidad ventricular, lo que explica en parte la insuficiencia mitral que acompaña a la dilatación ventricular.

Las cuerdas tendinosas del músculo papilar principal se insertan en las dos valvas mitrales alrededor de las comisuras, el grupo posterior sobre la comisura posteromedial y el grupo anterolateral va para la comisura anterolateral. Cada una de las cuerdas ten-

dinosas consta de unos cuantos componentes fuertes firmemente unidos sobre la superficie ventricular de la valva y otros más finos, fijados en los bordes valvulares. Cuando se levanta la valva posterior se ven algunas cuerdas unidas directamente a la pared ventricular. La inserción de las cuerdas tendinosas sobre las valvas a menudo las engruesa y les da aspecto nodular. Hay dos tipos de cuerdas tendinosas gruesas: las normales centrales de la valva anteromedial y otras, mucho más gruesas por su contenido en fibras colágenas, que se observan sólo en algunos corazones de individuos mayores de 37 años, desarrolladas quizá por factores mecánicos.

Las dos valvas mitrales son continuas a nivel de las comisuras, zona que puede estar ocupada por valvas pequeñas, casi independientes. La extensión de la unión a nivel de las comisuras mide de 7 a 8 mm. y cuando es mayor de 10 mm. se supone que hay estenosis.

Durante la sístole el anillo mitral se aplana entre la raíz de la aorta y la base ventricular; la valva anteromedial se desplaza hacia la cóncava posterolateral y sus bordes se ponen en contacto. Conforme la presión aumenta las valvas ruedan una sobre otra, desde sus bordes libres hasta sus inserciones. Probablemente la anteromedial participa en forma más importante en ese movimiento.

En el 10 por ciento de las mitrales de individuos de 35 a 50 años se encuentra irrigación con arteriolas de 30 a 60 micras de diámetro, distribuidas

en un plexo capilar que llega hasta los 2 mm. proximales de las valvas; no hay vasos en las cuerdas tendinosas. También se han descrito vasos linfáticos con distribución irregular.

Válvula aórtica

La válvula aórtica está formada por tres valvas sigmoides o semilunares, cuya posición varía ligeramente y se llaman, de acuerdo con su posición y con su relación con las arterias coronarias: derecha, izquierda y no coronaria o posterior. La orientación de la válvula aórtica es hacia arriba y hacia la derecha. En el centro de cada valva existe un fino nódulo fibrocartilaginoso, llamado de Arancio, situado en la parte media del borde libre, que llena el pequeño hueco central dejado entre las valvas durante la diástole. Los bordes libres son muy delgados, como película translúcida y el anillo valvular se encuentra por debajo de la válvula pulmonar.

Válvula tricúspide

La válvula tricúspide mide de 10 a 12 cm. a nivel del anillo de inserción en el individuo adulto. El anillo se encuentra en situación casi vertical, rodeando la entrada muscular del ventrículo derecho. Consta de tres valvas: la anterior, la septal y la posteroinferior. La anterior es la mayor, mide de 20 a 25 mm. de longitud; la posteroinferior es la menor, mide entre 10 y 20 mm. de longitud y la septal mide lo mismo. La última tiene arquitectura más complicada porque su inserción

crucza la parte membranosa del tabique interventricular, lo que la divide en una porción anterior situada entre los ventrículos y otra posterior, entre la aurícula derecha y el ventrículo izquierdo (fig. 4).

Aproximadamente el 20 por ciento de las tricúspides de individuos de 35 a 50 años presentan irrigación con arteriolas de 40 a 80 micras de diámetro, unidas al margen valvular que se distribuyen en un plexo capilar en los 3 mm. proximales. No hay vasos a partir de la superficie endocárdica o a lo largo de las cuerdas tendinosas, desde los músculos papilares. Cuando una valva está vascularizada la vecina muestra vascularización igual.²¹

Existe sólo un músculo papilar principal que envía cuerdas tendinosas a las porciones vecinas de las valvas anterior y posteroinferior, y las porciones restantes de las valvas están unidas a músculos papilares pequeños, situados sobre la pared posterior del ventrículo y en la cara derecha del tabique interventricular. Se observan uno o más músculos papilares muy pequeños sobre el tabique en la parte inferior del infundíbulo, lo que origina pequeñas cuerdas tendinosas hasta las zonas de las comisuras septales de las valvas anterior y septal.

Las valvas tricuspídeas cierran perfectamente el orificio pero regulan la salida ventricular derecha al hacerse in-

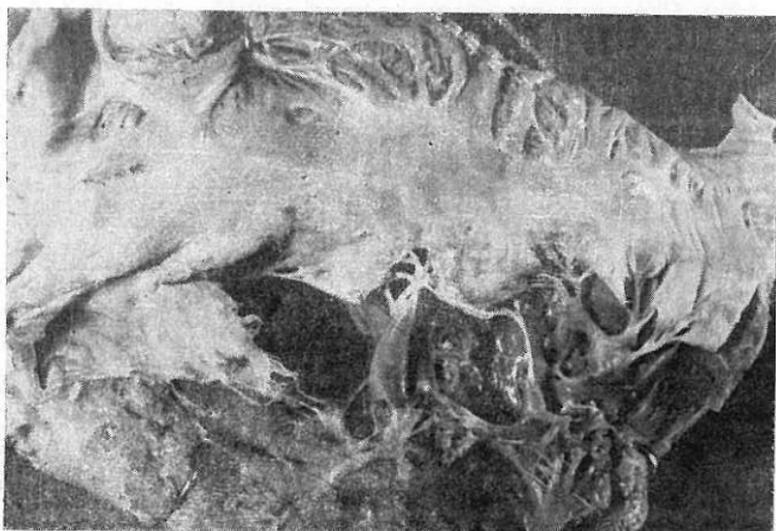


Fig. 4. Válvula tricúspide de individuo adulto normal. Corazón abierto por la parte posterior. Los cuerpos valvulares muestran engrosamientos ligeros, que se acentúan con la edad. Al igual que en la mitral, resaltan la delgadez e individualidad de las cuerdas tendinosas.

suficientes, cuando se dilata la cavidad ventricular, evitando así el llenado excesivo de la circulación pulmonar.

Válvula pulmonar

La válvula pulmonar consta de tres valvas: una posterior y dos anteriores, pero esa disposición varía ligeramente, como ocurre en la válvula aórtica. Sin embargo, existe una relación siempre constante, pues dos valvas son vecinas de las valvas coronarias de la válvula aórtica. El espesor y la morfología general de las valvas pulmonares es muy semejante a lo descrito para la aorta, aunque quizá se noten ligeramente más delgadas.

Excrecencias de Lambli

Se trata de pequeñas masas formadas por depósitos fibrinosos sobre las valvas, se ven como elevaciones que han sufrido organización progresiva y no deben confundirse con las lesiones de la fiebre reumática. No existen en los niños y se hacen más numerosas conforme el individuo crece, están situadas sobre la superficie auricular de las valvas auriculoventriculares, exactamente en el borde libre, o cerca de éste. Miden de 5 a 10 mm. y aunque se observan en válvulas normales son más frecuentes en las vascularizadas y engrosadas (fig. 5). Su color es blanco mate y ocasionalmente tienen forma de coliflor pequeña. Afectan con mayor frecuencia a las valvas mitrales y aórticas.

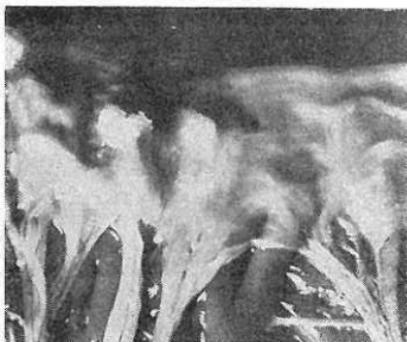


FIG. 5. Excrecencias de Lambli. Miden de 5 a 10 mm. y aparecen sobre la superficie auricular de las válvulas auriculoventriculares, cerca del borde libre, son opacas, de color blanquecino.

Aurícula izquierda

La superficie interna de la aurícula izquierda es en general lisa, de color blanco rojizo brillante y no presenta asperezas. Conviene recordar este dato para compararlo con las lesiones producidas por la fiebre reumática. Si bien el endocardio auricular izquierdo es ligeramente más grueso que el derecho, nunca llega a formar una capa gruesa y rugosa como ocurre durante la fiebre reumática.

Miocardio

El espesor normal de la pared ventricular izquierda se encuentra entre 7 y 11 mm. sin comprender el espesor de los músculos papilares; puede ser ligeramente mayor en la parte superior o mucho menor cerca de la punta. El espesor del ventrículo derecho varía entre 2 y 4 mm., medido a nivel de la parte media de su pared anterior.

Cambios valvulares con la edad

En todos los corazones adultos se observa ligera nodulación en la valva anterior de la válvula mitral, cuyo aspecto histológico y localización de los engrosamientos indica que se trata de reacción a alteraciones locales producidas por el contacto brusco entre las valvas.

A partir de los 55 años de edad en la válvula mitral se encuentran lesiones de ateroma, por lo menos en el 99 por ciento de los enfermos, pero representa un aspecto común de la senilidad. Conforme avanza la edad en la capa fibrosa de la válvula se encuentra, además del ateroma, calcificación de las válvulas aórticas y del anillo mitral, no relacionados con el sexo, aparecidas probablemente como consecuencia de alteraciones hemodinámicas. La opacidad difusa de la valva posterior de la mitral y las adherencias de las comisuras aórticas aumentan también continuamente con la edad. Esos cambios representan hiperplasia fibroelástica difusa del endocardio valvular.²²

A partir de los 65 años puede aparecer engrosamiento nodular excesivo y degeneración mucoide de la válvula mitral, cuya etiología se desconoce.

Irrigación del miocardio

La irrigación del ventrículo izquierdo se hace mediante arterias de tipo ramificante, distribuidas regularmente alrededor de la pared libre. Además hay arterias de tipo recto que recorren directamente todo el miocardio, dando

algunas ramas que irrigan el plexo anastomótico subendocárdico y los músculos papilares. Son de calibre mayor que las arterias semejantes del resto de la pared ventricular izquierda libre.²³

La irrigación del ventrículo derecho muestra una imagen arterial muy semejante a la del izquierdo, pues existen tanto arterias ramificadas como rectas. Los músculos papilares muestran arteriolas de 60 a 80 micras de diámetro.²⁴

Vías de entrada y de salida

Con los términos de vías o tractos de entrada y de salida se distingue la anatomía ventricular con el camino funcional de la sangre a través del corazón en movimiento, ya que el tránsito de la sangre se puede hacer separadamente; durante la diástole ocupa la vía de entrada y en la sístole la de salida. La división entre las dos vías se efectúa mediante un cambio en la arquitectura del ventrículo en sístole, con aposición de los músculos papilares y de la válvula mitral. Es probable que ese fenómeno sea funcional en los corazones que trabajan cerca de los límites inferiores de su reserva sistólica.¹⁹

Por lo tanto, cada ventrículo tiene una región que maneja principalmente la entrada de sangre proveniente de la aurícula correspondiente y otra encargada de la eliminación de la sangre, ya sea al tronco de la arteria pulmonar o hacia la aorta ascendente.²⁵

Histología y ultraestructura del corazón normal

Válvulas cardiacas

Las válvulas cardiacas están cubiertas por un endotelio simple de células cúbicas o aplanadas. Por debajo de ese endotelio existe una lámina de filamentos precolágenos rectilíneos muy finos, poco o nada ramificados, de curso único, que actúan como una membrana basal en la cual se apoyan redes elásticas densas.²⁶

La capa esponjosa contiene filamentos flexuosos que tienden a formar bucles, débilmente acidófilos, y la capa fibrosa propia constituye el esqueleto o armazón de las láminas valvulares; está compuesta exclusivamente por haces colágenos, muy gruesos, de gran rigidez.

El esqueleto de las válvulas sigmoideas aórticas y pulmonares tiene curso aproximadamente circular y los haces se continúan con fibras circulares de la pared del seno valvular. En las válvulas sigmoideas no hay músculo liso.

Las válvulas auriculoventriculares sí muestran una capa elasticomuscular debajo del endotelio y hacia el borde de ellas disminuye el número de fibras musculares hasta desaparecer; en la cara ventricular hay, debajo del endotelio, una membrana elástica limitante relativamente delgada; en las porciones basales existen pequeñas cantidades de haces musculares cardiacos. La capa fibrosa difiere de las sigmoideas por su aspecto irregular; en la base de implantación los haces colágenos son densos y están orientados en una sola

dirección, mientras que cerca del borde libre se entrecruzan y se disocian, lo que origina espacios laxos comprendidos entre las inserciones tendinosas. Las placas fibrosas se continúan con las cuerdas tendinosas, cuyas fibras colágenas lo hacen a su vez con las vainas conjuntivas de las fibras miocárdicas y de los músculos papilares. En las cuerdas tendinosas hay fibras elásticas mezcladas con las colágenas. El revestimiento endocárdico de las cuerdas en general es muy delgado.

Pared auricular izquierda

Los datos obtenidos con el microscopio electrónico y con el microscopio de luz son que la estructura de la pared auricular izquierda está formada por dos capas principales: el endocardio propio, que no presenta vasos fuera de las venas penetrantes de Thebesius, y el subendocardio que contiene los vasos sanguíneos; se origina embriológicamente de una estructura común con el miocardio. Todas las capas son mucho más gruesas que en el lado derecho.

El endocardio propio está formado por las siguientes capas: una celular endotelial constituida por una sola capa de células endoteliales aplanadas, otra subendotelial formada principalmente por fibrillas colágenas delgadas, otra elástica con mezcla de fibras elásticas y colágenas y una capa muscular lisa continua, que se ve raras veces en la orejuela derecha. Las células endoteliales son semejantes a las de las arterias grandes y pequeñas y los capilares. El subendocardio contiene fibras

elásticas y colágenas gruesas y su carácter distintivo es la presencia de capilares. Se continúa con los tabiques miocárdicos. Se pueden encontrar unas cuantas células aisladas, pero son más frecuentes en el subendocardio. Las fibras colágenas varían de espesor, disposición y periodicidad en diversos sitios; van engrosándose a medida que pasan de la capa subendotelial hasta el subendocardio. No se ve la periodicidad típica de la colágena de 640 Å, pues los valores varían desde 400 a 580 Å. El aumento de tamaño y la complejidad de las fibras elásticas representa una guía útil para conocer exactamente la posición del endocardio. Se ven fácilmente las fibras elásticas y no hay datos de dos componentes de fibrillas en la sustancia intersticial.²⁷

Las fibras musculares lisas endocárdicas son semejantes a las descritas en otras localizaciones.

Los fibroblastos muestran morfología variable, variación relacionada con su actividad. Es difícil distinguir a los fibroblastos de los histiocitos, o la membrana mal definida de los fibroblastos que obedece, en algunos casos, al íntimo contacto de la membrana, para desarrollar filamentos colágenos, imagen semejante a la llamada condensación marginal. En algunos casos parece haber verdadera ausencia de la membrana y se supone que esa interrupción de la pared celular es el mecanismo con que los fibroblastos eliminan sus unidades de colágena y con ello, que se introduzcan entre los otros componentes de los espacios extracelulares.

Células de Anitschkow

Las células de Anitschkow tienen una importancia extraordinaria durante el desarrollo de las lesiones específicas miocárdicas de la fiebre reumática. También han sido designadas como miocitos de Anitschkow, histiocitos del miocardio y reticulocitos miocárdicos. Se ven frecuentemente en los tabiques cardiacos principales, los tabiques menores del tejido intersticial y entre las células musculares cardiacas, donde hay muy poco componente intersticial.²⁸ Poseen prolongaciones delgadas que corren paralelamente a la superficie celular del músculo cardiaco. Muestran los siguientes caracteres: el núcleo presenta una condensación central de cromatina a manera de una barra suspendida en el centro, a partir de la cual surgen pequeñas espinas dirigidas hacia la periferia, dando la imagen de oruga en sentido longitudinal; cuando se corta transversalmente tiene semejanza con un ojo de búho (fig. 6). Su citoplasma tiene morfología variable, con frecuencia está mal definido y contiene retículo endoplásmico de superficie rugosa, vacuolas, mitocondrias y diversas inclusiones. Basándose en su morfología estructural fina, algunas pueden describirse como células indiferenciadas, otras como fibroblastos y otras más como macrófagos. Sus funciones fisiológicas no son muy diferentes de las de los fibroblastos o macrófagos, pero su posible papel en la fiebre reumática, como ya se indica arriba, obliga a brindarles amplia consideración más adelante.

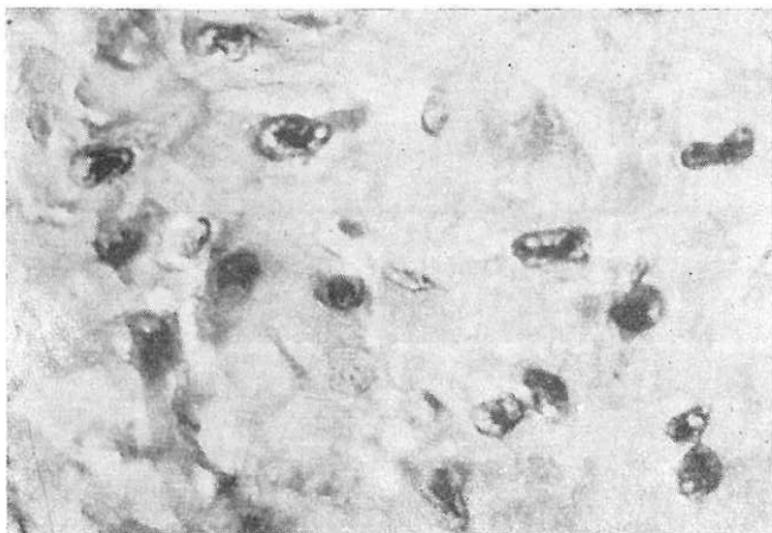


FIG. 6. Células de Anitschkow. Sus núcleos presentan la cromatina condensada en el centro, con prolongaciones laterales que las semeja a las orugas si se ven longitudinalmente; cortados a través los núcleos parecen ojo de búho. Su citoplasma está mal definido. A partir de estas células se desarrollan los elementos gigantes multinucleados, característicos del nódulo de Aschoff. Hematoxilina y eosina.

Tabiques de tejido conjuntivo

Los tabiques de tejido conjuntivo que atraviesan al miocardio se encuentran en continuidad con el subendocardio y el epicardio. A partir de esos tabiques gruesos surgen otros menores, entre grupos aún más pequeños o grupos de células musculares (fig. 7). El tejido conjuntivo de los tabiques es cualitativamente semejante al del subendocardio, contiene fibrillas colágenas que raras veces se reúnen en grupos de fibras pequeñas, fibras elásticas delgadas, fibrillas colágenas muy finas, filamentos colágenos en desarrollo, ocasionalmente arteriolas y vénulas, capilares vasculares de tamaño diverso y

nervios amielínicos. Los tabiques menores están constituidos por los mismos elementos, pero en menor cantidad.

Los diversos elementos del tejido conjuntivo participan muy activamente en la morfología característica de las lesiones granulomatosas y difusas de la fiebre reumática; unos de los elementos que sufren más modificaciones son los fibroblastos.

Fibroblastos

Los fibroblastos o fibrocitos aparecen en los cortes histológicos como células fusiformes delicadas, aplanadas, con prolongaciones membraniformes o en forma de lanza (fig. 8). Sus nú-

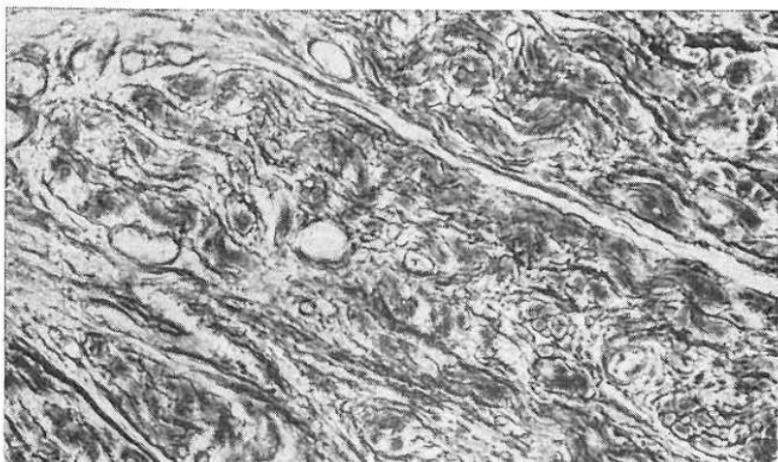


Fig. 7. Tabiques de tejido conjuntivo del miocardio. A partir de los tabiques gruesos, situados arriba a la izquierda, parten otros delgados que separan a los grupos de células musculares. En esos tabiques, gruesos y delgados, aparecen las lesiones de la fiebre reumática. Impregnación argéntica de Del Río-Hortega.

cleos voluminosos, ovales o reniformes, poseen cromatina finamente dispuesta en retículo y además uno o varios nucléolos grandes. El citoplasma es transparente, en ocasiones contiene gotas de grasa y vacuolas. También se han demostrado delicadas fibrillas y en los fibroblastos antiguos hay gránulos de pigmento de desgaste (lipofucsina). En el citoplasma existen abundantes mitocondrias y el aparato de Golgi y el centríolo se localizan cerca del núcleo. En los cultivos de tejido se aprecia una red de fibroblastos cuyas expansiones se encuentran en contacto mutuo y también hay células independientes, dependiendo del estado funcional del tejido conectivo. Durante las mitosis pierden sus relaciones con las células vecinas y adoptan forma redondeada; al terminar la división sus

prolongaciones se expanden nuevamente. Participan en la formación de fibrillas colágenas y durante la inflamación una parte de los histiocitos proviene de los fibroblastos.

Sustancia intersticial

Las células y las fibras del tejido conjuntivo están rodeadas por líquido tisular, que ocupa un sistema de espacios diminutos comunicados entre sí. Es difícil de observar porque en fresco tiene aspecto homogéneo y transparente. Contiene gran cantidad de mucopolisacáridos, del tipo del ácido hialurónico, y de los ácidos condroitín-sulfúricos, que dan metacromasia con el azul de toluidina, se tiñen con la reacción de APS moderadamente.*

* APS: ácido peryódico y leucofucsina (reactivo de Schiff).

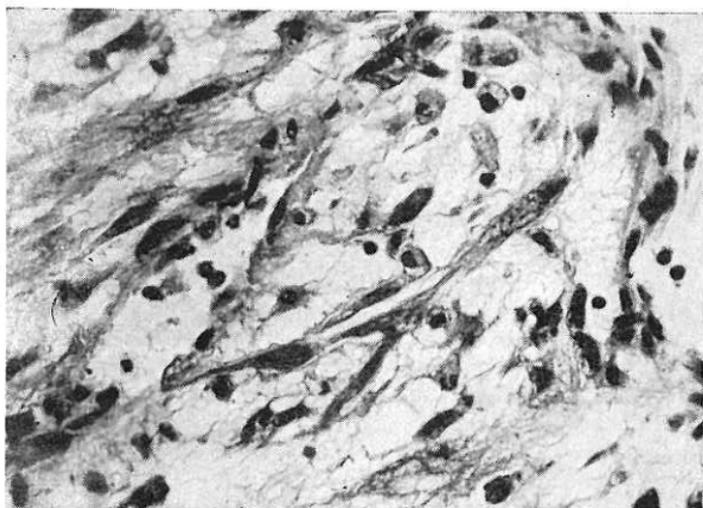


FIG. 8. Fibroblastos. Su forma es alargada, se ven aplanados, con prolongaciones membraniformes, núcleos voluminosos, citoplasma transparente y, lo más importante, delicadas fibrillas, dentro y fuera de ellos. Participan activamente en la formación de las lesiones reumáticas. Hematoxilina y eosina.

Bajo condiciones normales forman geles, y están unidos a proteínas de carácter amorfo. Los componentes intersticiales se ven como huecos entre los elementos celulares y las fibrillas.

En los cultivos de tejidos se ve que los haces colágenos tienen origen primitivamente intracelular, mediante las fibrillas intracitoplásmicas de las células conectivas, incluyendo fibrillas protocolágenas. Las desmofibrillas tienden a transformarse en fibras reticulares precolágenas y éstas en haces colágenos. De ordinario las fibras reticulares finas, y los haces colágenos gruesos, son estructuras extracelulares, pero se ha supuesto que algunas veces los tres periodos de la fibrogénesis ocurren dentro del fibroblasto.

Músculo cardíaco

Estudios por medio del microscopio electrónico han demostrado que el músculo cardíaco está formado por células de 50 a 100 micras de longitud por 10 a 20 de diámetro, dispuestas individualmente. El concepto de que el miocardio estaba constituido por un sincicio, a semejanza del músculo esquelético, se ha descartado por la demostración de la individualidad de sus componentes celulares; sin embargo, por la estructura de la unión de sus células, se comporta fisiológicamente como un sincicio. Con el microscopio óptico las células o fibras miocárdicas contienen núcleos centrales y aspecto estriado, determinado por bandas transversas, por la variación del componen-

te característico de las miofibrillas (fig. 9) La descripción de la morfología de la célula cardiaca llevará el orden morfológico de acuerdo a su membrana, estructuras de unión, organelos citoplásmicos, núcleo y elementos contráctiles miofibrilares.

Sarcolema. Este término denota una membrana de estructura compleja que mide 100 Å de espesor y que muestra una membrana basal en su parte externa, en continuidad con fibras colágenas del espacio intercelular.²⁹ La membrana celular consta característicamente, como otras membranas celulares, de tres capas que constituyen la llamada unidad de membrana: una capa molecular lípida doble recubierta por capas proteicas en ambas superficies.

Discos intercalares. Estas estructuras constituyen las uniones terminales de las células musculares, dibujan una línea ondulante y están formadas por la

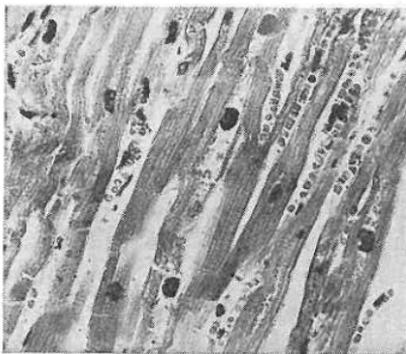


Fig. 9. Aspecto microscópico del miocardio. Las células musculares muestran núcleo central y, en el citoplasma, las estriaciones transversales características. Están separadas por los discos intercalares. Cerca del núcleo se ven los gránulos de pigmento.

aposición de dos membranas limitantes de superficie. A diferencia de la membrana lateral, carecen de membrana basal y no se observan vesículas pinocitóticas en ellas. Los discos intercalares muestran tres tipos de modificaciones en su trayecto. En la mayor parte presentan separación de ambas membranas con espacios de espesor variable; a este nivel las miofibrillas terminan en condensaciones electrodenensas intracitoplásmicas, contiguas a la superficie interna de la membrana, y en ocasiones el espacio entre las membranas limitantes es de 100 Å. La segunda modificación consiste en la fusión de ambas membranas en un corto trayecto. La tercera, la forman estructuras electrodenensas convexas situadas en la parte interna de ambas membranas, con espacio entre éstas, y que se denominan desmosomas. Se considera que la segunda modificación del disco intercalar propicia la transmisión del impulso que hace que la contractilidad del músculo cardiaco sea de tipo sincicial.

Retículo sarcoplásmico. El equivalente del retículo endoplásmico de otras células lo constituye en el músculo cardiaco el retículo sarcoplásmico. Al igual que en el músculo esquelético, es abundante y está constituido por una intrincada ramificación de canales limitados por membranas que constituyen dos componentes morfológicos. El primero se conoce como sistema T o transversal y está formado por invaginaciones profundas procedentes de la membrana del sarcolema, las cuales se identifican como dilataciones situadas

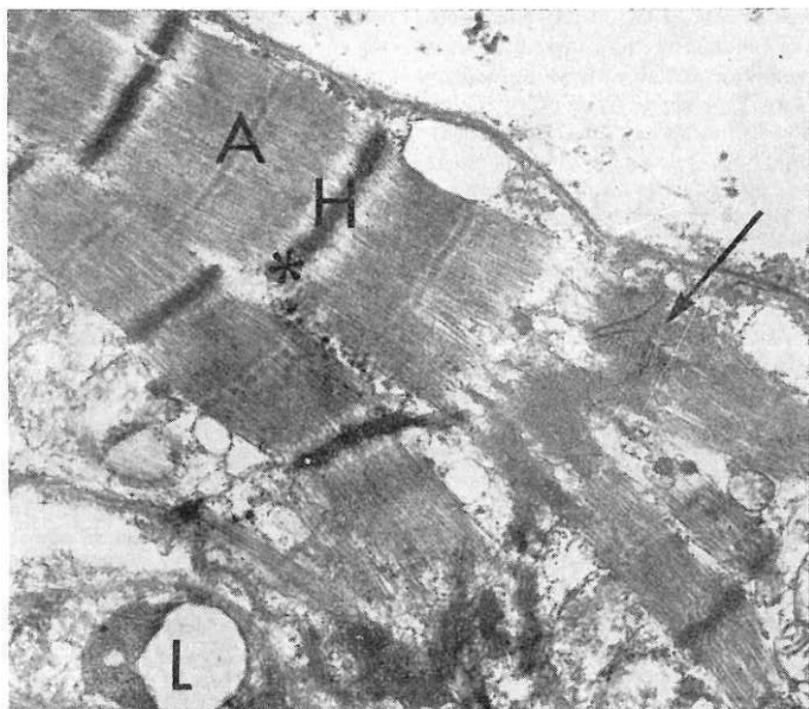


FIG. 10. Microelectrografía de músculo cardíaco que muestra varios sarcómeros en donde se señalan las bandas Z con zonas claras a los lados correspondientes a las zonas I (H); las bandas A (A) con su porción central H. La flecha señala un disco intercalar y en la parte inferior se observa una vesícula con material osmiofílico correspondiente a pigmento de lipofuscina. (Cortesía del Dr. A. González Angulo). ($\times 20\ 000$).

entre las miofibrillas a nivel de las bandas Z; a estas dilataciones se les llama vesículas intermedias. El segundo es el componente longitudinal y está constituido por un sistema de canales que se anastomosan y envuelven estrechamente a las miofibrillas; este sistema se limita individualmente a una sarcómera. La sarcómera es el espacio comprendido entre dos bandas Z (*vide infra*). Las vesículas intermedias y el

sistema tubular longitudinal se disponen en un arreglo peculiar, sin comunicación entre sí, denominado triada; en ésta la vesícula se sitúa en el centro, con dos túbulos a los lados; las triadas se encuentran en los extremos de bandas Z (fig. 10).

Mitocondrias. Las mitocondrias o sarcosomas constituyen las plantas energéticas de las células cardíacas y forman un volumen importante, de apro-

ximadamente el 30 al 50 por ciento de la célula. Son estructuras ovoideas o irregularmente cilíndricas que siguen el curso paralelo de las miofibrillas; están constituidas por una doble membrana, cuya porción interna se pliega en prolongaciones digitiformes hacia la matriz mitocondrial constituyendo las llamadas crestas mitocondriales. En éstas se encuentran las enzimas a cuyo cargo están los mecanismos de la fosforilación oxidativa.

Núcleos. Los núcleos se sitúan en la parte central de la célula, son de forma ovoide, con disposición paralela al eje longitudinal de las miofibrillas. La membrana nuclear es doble y muestra poros; la cromatina es irregularmente granular, con disposición uniforme en el nucleoplasma y en ocasiones con una condensación central. El nucléolo es prominente, de densidad electrónica menor que la cromatina.

Aparato de Golgi. Está constituido por un complejo agregado de membranas electrodensas que se localizan hacia la vecindad de los polos nucleares.

Miofibrillas. Las miofibrillas constituyen las unidades contráctiles de músculo cardíaco y su disposición interviene en la formación de las bandas de la célula. Estas bandas determinan el aspecto estriado observado con el microscopio óptico. Las miofibrillas representan proteínas contráctiles de miosina y actina. Se dividen en miofilamentos gruesos de 1.5 micras de longitud por 100 Å de diámetro. Se disponen en sentido paralelo al eje longitudinal de la célula y su sobrepo-

sición en las fases de reposo y contracción muscular determina bandas características en el músculo.

La unidad estructural del músculo o célula muscular constituye una sarcómera, la cual está comprendida entre dos bandas Z. Las sarcómeras miden 2.3 micras en su fase de relajación máxima durante la diástole y 1.5 en su contracción durante la sístole. Las bandas Z están formadas por uniones de miofilamentos delgados en las membranas de los discos intercalares. Después de las bandas Z se encuentran las bandas I, de aspecto claro, formadas exclusivamente por miofilamentos delgados. En seguida se encuentran las bandas A, de aspecto electrodensito formadas por la sobreposición de miofilamentos delgados y gruesos. Las bandas A muestran una porción central clara atravesada por una banda de densidad electrónica mayor, constituyendo el complejo M-L, que corresponden a extensión de miofilamentos delgados fusionados en su parte central; al complejo M-L no llegan los miofilamentos delgados (fig. 10).

Los cortes transversales de los miofilamentos demuestran su disposición espacial; así, cortes a nivel de la línea M, en la que sólo existen filamentos gruesos, tienen disposición hexagonal de los mismos, constituida por un filamento central rodeado por seis filamentos gruesos. Por otra parte, en zonas donde hay mezcla de filamentos gruesos y delgados, se observa el filamento grueso en la porción central y seis filamentos delgados en disposición hexagonal.

El mecanismo de contracción muscular se ha tratado de explicar por el deslizamiento de miofilamento delgado entre los gruesos; como prueba de esto se encuentra en el músculo esquelético la aparición de una banda H, más clara y marginal a la banda A, resultante de la desaparición de miofilamentos delgados a este nivel que se observa en la forma de distensión de sarcómeros a más de 2.2 micras. Por otra parte, con el acortamiento de las sarcómeros a menos de 1.7 micras, aparece una banda de mayor densidad a ambos lados del complejo M-L, la cual se debe a un incremento de miofilamentos delgados en esta zona.

Las uniones entre miofilamentos gruesos ocurren mediante puentes delgados a nivel de la parte media de la banda A; tales puentes no existen en el complejo M-L y por otra parte se identifican en la línea M.

El material contráctil del músculo esquelético y cardiaco está formado por la asociación reversible de la actina y la miosina, con la contribución energética de ATP. La miosina se localiza principalmente en los miofilamentos gruesos de la banda A, como componentes más importantes de ellos. Por otra parte, los filamentos delgados están constituidos principalmente por actina, cuya estructura básica está formada aparentemente por una hélice doble con dos cadenas de actina, las cuales a su vez se integran por la polimerización de monómeros de actina. La miosina es una molécula más compleja formada por meromiosinas: la ligera o L, y la pesada o H. La mero-

miosina L constituye el eje sobre la cual se proyectaban las moléculas de meromiosina H, para constituir los puentes de unión de los miofilamentos en las bandas A. La estructura química explicada corresponde fundamentalmente al músculo esquelético, pero se supone que existe una gran similitud con la del músculo cardiaco.

Otras estructuras. En el interior del sarcoplasma se identifican granos pequeños de diverso tamaño y densidad electrónica de 50 a 150 Å, la mayor parte de los cuales corresponde a granos de glucógeno.³⁰ Los cuerpos densos, redondos u ovales, cuya medida es de 2500 Å se ven en el sarcoplasma perinuclear y son raros en otros sitios. El pigmento de lipofuscina, en cantidad variable, se observa fácilmente con el microscopio de luz y está formado por conglomerados de gránulos densos de material café amarillento, de 0.5 a 2 micras; se encuentran ordinariamente cerca del núcleo, pero en ocasiones se observan debajo del sarcolema. Estos granos son positivos a la tinción por sudán negro B; se ignora su función y se sabe que ocurren con mayor frecuencia en miocardios de ancianos o con patología diversa.

Sistema de conducción

El tejido que forma el sistema de conducción está distribuido en el nodo sinusal, el nodo auriculoventricular, las ramas del haz de His y la red de Purkinje.³¹

Nodo sinusal. El nodo sinusal o de Keith y Flack se encuentra debajo del endocardio auricular, entre la desem-

bocadura de la cava superior y la oreja derecha. Consta de cabeza, cuerpo y cola. No se puede identificar macroscópicamente por la abundancia de fibras colágenas y elásticas del tejido vecino.

Histológicamente se ve como un plexo de células fusiformes, las cuales son más delgadas y contienen menos miofibrillas en individuos viejos. Estas células fusiformes en general contienen menos miofibrillas que las células musculares de la aurícula, con estriaciones menos acentuadas. Las células nodales están rodeadas por una red de fibras colágenas y elásticas y se conectan con las células musculares de la aurícula y de la vena cava superior, sin límites precisos.

Nodo auriculoventricular. El nódulo auriculoventricular (AV) o de Aschoff-Tawara, está situado en la porción inferior del piso de la aurícula derecha, entre el ostium del seno coronario y la válvula septal de la tricúspide. Macroscópicamente es de color café claro, que lo hace contrastar con el tejido muscular cardíaco. La parte inicial del nodo AV es piriforme, y su cuerpo lo dirige para dar lugar al haz de His, en forma de arco de concavidad superior. En un corto trayecto permanece en el espacio fibroso auricular, inmediatamente por arriba de la valva septal de la tricúspide, prosigue por debajo de la parte media de la base de implantación de la misma para continuar en la porción membranosa del septum interventricular, y posteriormente dividirse en dos ramas. La rama derecha está formada por un cordón

que sigue su curso abajo de la cresta supraventricular y termina en la región anterolateral del músculo papilar anterolateral, donde emite tres ramas que a su vez se continúan con la red de Purkinje, en las porciones anteriores de las paredes y tabique del ventrículo derecho. La rama derecha consta de tres trayectos; el primero y el tercero son subendocárdicos y el segundo intramiocárdico. La rama izquierda se dirige hacia la punta del corazón en forma única por un trayecto que varía de 1 a 3 cm.; posteriormente emite dos ramas que se dividen de inmediato en fascículos finos, los cuales se dispersan en los plexos de la red de Purkinje a nivel de los músculos papilares anterior y posterior, así como hacia la punta, en el ventrículo izquierdo.

El nodo AV, el haz de His y sus ramas mayores, pueden disecarse a simple vista o con la ayuda del microscopio de disección.

Histológicamente el nodo AV y los trayectos del haz de His están constituidos por una red de fibras musculares más delgadas que las auriculares y las ventriculares. Se distinguen con facilidad de las fibras musculares vecinas, presentan escasas miofibrillas, y las estriaciones y discos intercalares son manifiestos. La disposición de las células del nodo AV es irregular, mientras que las que constituyen el haz y sus ramas se ordenan en forma paralela, en fascículos unidos por conexiones transversales. A medida que las fibras del haz se convierten en nidos de células de Purkinje, se asemejan más a las células del miocardio. Finalmente, se ha

podido demostrar por métodos histoquímicos la presencia de colinesterasa en el tejido del sistema de conducción;³² además, se infiere su riqueza en glucógeno, ya que esta sustancia es abundante en otros mamíferos.³³

Ultraestructura. Estudios recientes con el microscopio electrónico han descrito cuatro tipos de células en el sistema de conducción.³⁴ La primera, o célula P, se ha postulado como generadora de impulsos eléctricos; es redonda u ovoide, con superficie relativamente lisa, contiene pocos sarcosomas y miofibrillas, los cuales se distribuyen en forma irregular en el citoplasma, y muestra un retículo sarcoplásmico poco desarrollado, así como pinocitosis. Se dispone en pequeños grupos; ocasionalmente se sitúa entre células transversales y nunca se encuentra en contacto con las fibras miocárdicas. El segundo tipo de célula es la llamada célula transversal, denominada así por sus características intermedias entre la célula P y la miocárdica. Es delgada, alargada, recuerda a una minatura de la célula miocárdica, aun cuando con menos estructuras. Constituye la variedad más numerosa y se une con otras en forma terminoterminal y terminolateral para constituir una intrincada madeja, la cual se interrumpe por los grupos de células P. El tercer tipo de célula lo constituyen células cardiacas ordinarias, las que se observan en los márgenes del nodo AV. Se unen por dentro con las células transversales y hacia afuera con las miocárdicas. El cuarto tipo de célula lo forman las células de Purkinje, las cuales contie-

nen relativamente escasas miofibrillas, dispuestas en haces paralelos al eje celular. Habitualmente muestran un halo claro en torno del núcleo. El número de sarcosomas en su citoplasma es variable. Las uniones entre las células de Purkinje y las miocárdicas están formadas por discos intercalados poco desarrollados y no se observan en las uniones entre las células P, en las que se encuentran por aposición de sus membranas.

Arteriolas

En las arterias pequeñas situadas en los tabiques, que separan los grupos de células miocárdicas, se identifican las tres capas clásicas de esos elementos: la íntima, la media y la adventicia. La íntima está formada por células endoteliales que se fijan en la membrana elástica interna, cuyo aspecto es ondulado. La media está constituida por células musculares lisas dispuestas en forma paralela a la adventicia, y el número de capas varía ligeramente de acuerdo con el calibre del vaso; a mayor calibre mayor número de capas. En las mayores hay escasas fibras elásticas separando a las fibras musculares lisas. La adventicia está constituida por fibras colágenas y unas cuantas fibras elásticas, pero no hay membrana elástica bien definida como en el límite entre la íntima y la media.^{35, 36}

Vénulas

A semejanza de las arteriolas también muestran tres capas; íntima, media y adventicia. Las células de la íntima son un poco mayores que en las

arteriolas, hacen saliente hacia la luz del vaso. La media está formada por capas delgadas de células musculares lisas que nunca alcanzan el espesor que en las arteriolas, por lo cual el grosor total de su pared es comparativamente menor que en las arteriolas, o dicho de otro modo, la luz, en relación con el grosor de la pared, es mayor que en las arteriolas. La adventicia es la capa más gruesa y presenta fibras colágenas que siguen curso longitudinal respecto a la luz vascular; aquí hay unas cuantas fibras elásticas en la zona que constituye el límite entre las capas íntima y media.

Cambios vasculares con la edad

Se sabe que a partir de los 12 años de edad comienza a observarse hiperplasia de la íntima de las arteriolas cardíacas y de las arterias coronarias. La hiperplasia difusa de la íntima se ve en las arteriolas y arterias que irrigan los pilares posteriores del ventrículo izquierdo y, al contrario, apenas existe íntima en las arterias de los músculos papilares anteriores o en las arteriolas de la pared ventricular, hecho relacionado con los sitios donde aparecen fuerzas radiales muy acentuadas. La hiperplasia también afecta a la membrana elástica interna.

Capítulo III

EPIDEMIOLOGIA

LA FIEBRE REUMÁTICA y sus secuelas se presentan en todo el mundo, sin embargo, su mayor incidencia se manifiesta en zonas con clima templado y húmedo o moderadamente frío. A estas características climatológicas hay que agregar ciertas condiciones socioeconómicas como son la pobreza y el hacinamiento por deficiencias habitacionales, como causas altamente contributorias a elevar la tasa de morbilidad de la fiebre y cardiopatía reumática.

En México, la meseta central y valles circundantes proporcionan las condiciones antes mencionadas para contribuir a un elevado índice de esta enfermedad. A esto hay que agregar

la gran concentración demográfica prevalente en la parte central del país, para que exista una mayor frecuencia de infecciones estreptocócicas y por consiguiente de fiebre reumática.

Las zonas nórdicas, desérticas, con clima condicionado a cambios extremos, y por otra parte las zonas tropicales, adyacentes a la costa, parecen contribuir poco en la ecología propicia para el desarrollo de la enfermedad.

Morbilidad

La fiebre reumática se presenta en niños y jóvenes de 5 a 20 años; rara vez se manifiesta fuera de estos límites

de edad. Por otra parte, las cardiopatías secundarias a uno o más ataques de fiebre reumática, se presentan después, por lo cual pueden observarse prácticamente a cualquier edad. Se considera que un número importante de enfermos con cardiopatía, no tienen antecedentes de ataques reumáticos o corea. No existe predilección por el sexo, aunque ocurre predominio de mortalidad en mujeres con cardiopatía reumática.³⁷

Antes de referirse a los índices de morbilidad, es necesario hacer notar que no todos los estudios han tenido un criterio uniforme para el diagnóstico de la fiebre reumática y aún en últimos catastros, muchos casos no han cumplido con los criterios de Jones para el diagnóstico. Sin embargo, se presentan con fines demostrativos, estadísticas importantes como un muestreo de algunas localidades geográficas.

Según Chávez,³⁸ el estudio de 10 000 niños y jóvenes escolares en la ciudad de México mostró una incidencia de 0.7 por ciento de fiebre reumática. Asimismo, el Hospital Infantil de México tiene una incidencia de 1.2 por ciento en sus admisiones y de 0.64 el Hospital General de la Secretaría de Salubridad, en donde ingresan fundamentalmente adultos. Por otra parte, instituciones especializadas como el Instituto Nacional de Cardiología ha mostrado una incidencia de 40.6 por ciento en un lapso de 10 años en un grupo de 10 000 enfermos cardiopatas estudiados.

En los Estados Unidos de América se registran interesantes datos sobre las

áreas de prevalencia de la fiebre reumática. Las encuestas para determinar su frecuencia corresponden a grupos escolares de niños, de jóvenes universitarios y de contingentes militares.^{37, 38}

La incidencia calculada por Stamler³⁹ en 1962 para fiebre reumática en Chicago en niños de 5 a 15 años fue de 50 por 100 000. En un estudio de Collins⁴⁰ recopilando seis diferentes revisiones, localidades y poblaciones de los Estados Unidos de América, en el periodo de 1928 a 1943, se obtuvo una cifra aproximada de incidencia de fiebre reumática de 100 a 120 casos por 100 000 niños. Estos datos sugieren una disminución considerable de la incidencia de la enfermedad en un lapso de 20 a 30 años.

De los estudios estadísticos efectuados en admisiones a instituciones hospitalarias, como lo señalan Massell y asociados⁴¹ para la Casa del Buen Samaritano, de Boston, empleando ciertos criterios sobre el número total de admisiones de enfermos de menos de 16 años, como son incidencia de cardiopatías entre los mismos, incidencia de corea y número de muertes, se puede considerar que la incidencia y prevalencia de la fiebre reumática han mostrado una notoria disminución en los últimos años.

La tabla I muestra en forma comparativa la prevalencia de fiebre reumática en diferentes ciudades de los Estados Unidos de América, Canadá, Suecia y Pakistán, en épocas diversas, en comparación con la frecuencia descrita en México. Cabe hacer notar la gran prevalencia de fiebre reumática

TABLA I
PREVALENCIA DE FIEBRE REUMÁTICA EN ESCOLARES SEGUN
DIFERENTES CATASTROS

Lugar	Fecha	Edad	Frecuencia por 1 000	Referencia
Nueva York	1920	6-17	4.3	Halsey ⁴²
Boston	1926	6-17	4.5	Robey ⁴³
Filadelfia	1934	6-18	5.0	Cahan ⁴⁴
Toronto	1948-49	5-15	1.6	Gardiner y Keitch ⁴⁵
Buffalo	1949-52	5-18	1.8	Mattison y col. ⁴⁶
México, D. F.	1956	6-16	7.0	Chávez y col. ³⁸
Chicago	1959-60	6-13	1.3	Müller y col. ⁴⁷
Nueva York	1961	5-18	1.6	Brownell y Stix ⁴⁸
*Karachi	1964-65	5-22	10.5	Robinson y col. ⁴⁹
Baltimore	1960-64	5-19	0.24	Gordis y col. ⁵⁰
Boden, Sursvall Uppsala y Malmö,				
*Suecia	1957-61	0-15	0.02	Ekelund y col. ⁵¹

*Admisiones hospitalarias

en la ciudad de México, en relación a encuestas en otras ciudades, efectuadas en la misma época.⁴²⁻⁵¹

En relación a las admisiones hospitalarias por fiebre reumática en los Estados Unidos de América, Mayer y colaboradores⁵² en 1963 señalan que en un periodo comprendido entre 1935 a 1942 fueron de 368 las admisiones de la sala de pediatría del hospital Bellevue de New York, mientras que de 1951 a 1958, fueron sólo de 229; sin embargo, el estudio incluye también casos de corea no complicada, la cual al excluirse del estudio hace que la disminución en la frecuencia de fiebre reumática en las admisiones hospitalarias sea menos evidente. Masell y su grupo⁴¹ en 1964 señalan que en su institución especializada en fiebre reumática ha habido una sensible disminución en el número de admisiones a partir de 1956. Es importante tam-

bién la disminución de casos con corea, pues de 1921 a 1925, el 25 por ciento de los pacientes mostraron esta manifestación, mientras que de 1956 a 1960 sólo el 15 por ciento la tenía.

Las estadísticas vitales proporcionadas por los Ministerios de Salud no parecen ofrecer un buen juicio acerca del índice y prevalencia de la fiebre reumática; cuando menos esta parece ser la crítica de Markowitz y Kuttner hacia los datos proporcionados por agencias oficiales de la salud en los Estados Unidos de América.⁵³

Las afecciones consecutivas a la fiebre reumática, las cuales traducen cardiopatías valvulares, afortunadamente tienen una tasa relativamente baja. En general se puede decir que la cardiopatía reumática crónica está siempre en razón directa de la gravedad y recurrencias de los ataques de fiebre reumática y, fundamentalmente, por la

presencia de miocarditis durante estos ataques. Puesto que se sabe que aproximadamente 40 a 50 por ciento de niños con fiebre reumática cursan con miocarditis, y que la presencia de ésta determina las diversas formas de cardiopatía reumática crónica, basados en datos clínicos, radiológicos, electrocardiográficos y de laboratorio en el diagnóstico de miocarditis, se puede calcular una frecuencia aproximada de 3 a 6 por ciento de afecciones cardiacas crónicas en niños que hayan tenido uno o más ataques de fiebre reumática.^{54, 55}

Parece ser que la disminución de la incidencia y prevalencia de la fiebre reumática no se ha debido a menor patogenicidad del estreptococo beta hemolítico A, traducida por una menor incidencia de estreptococias y de ataques de fiebre reumática después de éstas. Esto parece comprobarse si se compara la incidencia de 3.6 por ciento de fiebre reumática observada en Dinamarca durante una epidemia de estreptococias de origen lácteo ocurrida en 1926, según los informes de Madsen,⁵⁶ con una frecuencia similar descrita por Rammelkamp y colaboradores⁵⁷ en una epidemia estreptocócica observada entre personal militar 25 años después.

La disminución ostensible de la incidencia de fiebre reumática en países altamente industrializados y tecnificados señala que la mejoría de las condiciones socioeconómicas ha contribuido a erradicar a la fiebre reumática. En favor de esto cabe mencionar que en los Estados Unidos de América, la

prevalencia de fiebre reumática parece ser todavía preponderante en ciertos grupos raciales, como son la población negra y portorriqueña de las grandes urbes.^{53, 58}

Además de la sustancial mejoría de las condiciones de vida, la cual evita factores favorables para el desarrollo de infecciones estreptocócicas de la faringe, hay que agregar el advenimiento de los agentes antimicrobianos como las sulfonamidas y antibióticos, cuyo empleo en forma profiláctica y terapéutica para evitar recidivas, ha contribuido en países desarrollados, y contribuye en países en fase de desarrollo, a disminuir la incidencia de la fiebre reumática.

Mortalidad

Las muertes debidas a cardiopatías reumáticas verificadas por autopsia en el Hospital General de la ciudad de México, a la cual concurre una población principalmente de adultos, en un lapso de 13 años, correspondieron a 325 casos de un total de 6 191 autopsias, lo cual correspondió a un 5.2 por ciento.³⁷

La cardiopatía reumática ocupó el quinto lugar entre los casos autopsiados, sólo superada por las neoplasias malignas, cirrosis hepática, amibiasis y tuberculosis. Cabe hacer notar aquí, que entre las cardiopatías crónicas, la reumática supera en frecuencia a la aterosclerosis, cuando menos entre las causas de mortalidad demostrada por los protocolos de necropsia archivados en el mencionado hospital.

En instituciones especializadas como es el Instituto Nacional de Cardiología en México, la principal causa de muerte entre las diferentes cardiopatías ha sido la reumática. En instituciones extranjeras, especializadas en el tratamiento de esta enfermedad, como lo es The House of the Good Samaritan en Boston, la tasa de mortalidad entre enfermos de fiebre reumática ha sido de 240 casos en 40 años, de los cuales 172 tenían menos de 17 años, con 7.3 por ciento para este último grupo sobre un total de 2 363 admisiones, de las cuales 685 mostraron cardiopatía reumática. Si se toma en consideración sólo a los enfermos con cardiopatías, la mortalidad fue de 9.9 por ciento. Este elevado índice de mortalidad ha mostrado fluctuaciones en la antes mencionada institución, con una acentuada tendencia a disminuir, de tal suerte que durante los cinco años antes de 1964, la mortalidad bajó a 1.1 por ciento.⁴¹

Los datos proporcionados por las listas internacionales de causas de muerte, demuestran claramente una notoria tendencia en la disminución

de la mortalidad. En ellas se observa que de la mortalidad de 16.8 por 100 000 habitantes descrita en 1910, ha bajado a 0.4 en el año de 1960. (Tabla II). Desafortunadamente es muy probable que estos datos internacionales estén influidos por una notable mejoría observada solamente en países desarrollados, en los cuales existe mayor capacidad para obtener censos más precisos y que en los países con menor desarrollo o subdesarrollo, exista la misma tasa de mortalidad o que sus cifras no correspondan a la realidad.

Según el Informe Conjunto del Reino Unido y de los Estados Unidos de América de 1960, ocurrieron 14 muertes en 426 niños reumáticos seguidos durante un periodo de 5 años, lo que da un 3.3 por ciento. Igualmente de un grupo de 441 niños estudiados por Feinstein y asociados durante 8 años, ocurrieron 12 muertes, con un 2.7 por ciento. Si se toman los extremos porcentuales descritos en la literatura, se puede concluir que la mortalidad por fiebre reumática varía de 17.2 a 1.1 por ciento, según datos de Massell y colaboradores.⁴¹

La tabla III muestra la frecuencia de mortalidad por fiebre reumática y cardiopatías en la población estadounidense entre las edades de 5 a 15 años; debe tomarse en cuenta que las cardiopatías congénitas comprenden probablemente menos de la tercera parte de todas las cardiopatías en niños, cuando menos durante este periodo y que además, muestran una frecuencia constante.⁵³

TABLA II

FRECUENCIA DE MUERTES DEBIDAS
A FIEBRE REUMÁTICA POR 100 000
HABITANTES

<i>Año</i>	<i>Frecuencia</i>
1900	14.3
1910	16.8
1920	10.3
1930	6.8
1940	3.5
1950	1.3
1960	0.4

TABLA III

FRECUENCIA DE MUERTES POR 100 000 HABITANTES POR ENFERMEDADES CARDIACAS. POBLACION DE 5 A 14 AÑOS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA, 1920-1959

Año	Causa de muerte	<i>Ambos sexos todas las razas</i>	<i>Blancos hombres</i>	<i>Blancas mujeres</i>	<i>Otras razas hombres</i>	<i>Otras razas mujeres</i>
1920	Fiebre reumática aguda	4.4	4.5	4.7	3.2	2.4
	cardiopatías	17.4	16.2	19.6	13.6	11.2
1930	Fiebre reumática aguda	3.0	3.0	3.0	3.3	2.8
	cardiopatías	12.1	11.2	12.9	11.6	12.8
1940	Fiebre reumática aguda	2.6	2.2	2.8	4.7	2.9
	cardiopatías	8.0	7.2	7.8	12.3	10.7
1950	Fiebre reumática aguda	1.8	1.4	1.8	4.6	2.9
	cardiopatías	2.1	1.7	1.9	4.3	3.4
1960	Fiebre reumática aguda	0.5	0.3	0.4	1.6	1.1
	cardiopatías	0.8	0.7	0.6	1.6	1.4

La mortalidad, al igual que la morbilidad para la fiebre reumática, afecta con preponderancia a clases sociales y grupos raciales económicamente débiles, sujetos a condiciones ya previamente señaladas como predisponentes de la enfermedad.

Finalmente se puede concluir que paralelamente la disminución de la incidencia de fiebre reumática y con ayu-

da de tratamiento tendiente a evitar recidivas, la mortalidad ha mostrado un dramático descenso, cuando menos en países con avanzado desarrollo. Es de esperarse que la mejoría económica y social de otros países logre abatir también los índices de mortalidad, con la ayuda de medidas sanitarias enfocadas a profilaxis en masa de infecciones estreptocócicas.

Capítulo IV

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

ES PRECISO señalar que los avances en el conocimiento de la fiebre reumática en lo referente a su etiología, mecanismos inmunológicos, patología microscópica y submicroscópica y bioquímica, prevención y tratamiento, se han realizado en épocas relativamente

recientes. Ya se ha señalado que no fue sino hasta mediados del siglo pasado que Bouillaud hizo notar la relación entre el llamado reumatismo articular agudo y un gran número de afecciones cardíacas. Esta importante adquisición en el aspecto clínico vino

a modificar totalmente, en los últimos años, el conocimiento de la enfermedad y ha tenido como resultado un notable incremento en las pesquisas que se han hecho.

Las investigaciones realizadas para tratar de demostrar la naturaleza infecciosa de la enfermedad y su etiología estreptocócica no ha encontrado una respuesta categórica al respecto. No obstante, hay una cantidad de hechos que parecen demostrar esta etiología por la relación entre fiebre reumática e infección estreptocócica.

Etiología

Pruebas epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas

En 1926 hubo una epidemia de faringitis, "angina" causada por estreptococo hemolítico que afectó a 2 500 habitantes de Kolding, Dinamarca; de 840 pacientes con tratamiento médico, 30 desarrollaron fiebre reumática al final de la epidemia.⁵⁹

Schlesinger⁶⁰ en 1930 sugirió que la infección repetida con estreptococos puede ser de importancia para sensibilizar y después desarrollar la fiebre reumática. En 1932 Coburn y col.⁶¹ presentaron pruebas epidemiológicas y bacteriológicas de que el estreptococo hemolítico era el único causante de las infecciones repetidas de fiebre reumática. Jones⁶² describió un aumento en el título de anticuerpos a la antistreptolisina O que se encuentra en la sangre después de la infección de estreptococos hemolíticos y después de infecciones que son seguidas de fiebre

reumática, y encontraron que en pacientes reumáticos inactivos los títulos eran normales o ligeramente elevados, además comunicó una relación cercana entre un título elevado y las manifestaciones clínicas reumáticas. En 1944, Kuttner y Lennert⁶³ informaron que cada ataque sucesivo de faringitis estreptocócica del grupo A era siempre debido a microorganismos de un tipo serológico diferente de aquel que había causado la infección precedente, sugiriendo que en las infecciones estreptocócicas del hombre existía una inmunidad de tipo específico. Los trabajos de Thomson⁶⁴ señalan que las lesiones valvulares son el resultado directo de la invasión de los tejidos por estreptococo hemolítico tipo A, lográndose en estos estudios la recuperación de estreptococo beta hemolítico de una o más válvulas afectadas en 24 de 36 pacientes; sin embargo, se encuentran datos contrarios en los trabajos de Watson y asociados.⁶⁵ Murphy⁶⁶ inoculó conejos con productos de estreptococo hemolítico A y logró después de largo tiempo provocar lesiones en las válvulas cardíacas, las cuales microscópicamente ofrecen cierta semejanza con las de la fiebre reumática del hombre. Este experimento, aunque no constituye una demostración definitiva, ofrece una cantidad de pruebas bacteriológicas e inmunológicas que apoyan decisivamente la teoría del estreptococo como factor etiológico.

Cromartie y Craddock⁶⁷ por medio de inyecciones peritoneales en ratas, de un extracto estéril de células de estreptococo del grupo A rotas por ultraso-

nido, han inducido lesiones cardiacas inflamatorias semejantes en localización e imagen histológica a las que se encuentran en la fiebre reumática del hombre. Esto parece indicar la posible acción aislada de material estreptocócico para producir lesiones reumáticas sin intervención del sistema inmune.

No existe duda de que el estreptococo hemolítico beta del grupo A, sea el agente promotor de la enfermedad. Esto se admite generalmente gracias a estudios inmunológicos y bacteriológicos, reforzados por el tratamiento preventivo antiestreptocócico. Se han demostrado, en un elevado número de enfermos de fiebre reumática, varios tipos de estreptococos del grupo A hemolítico, en los cuales los estudios serológicos y los cultivos faríngeos han permitido la identificación de una infección por este tipo de gérmenes, los que preceden en corto tiempo al ataque. Recientemente los trabajos de Dicks y Dochez han establecido el papel etiológico del estreptococo beta hemolítico en la escarlatina.⁶⁸ Se había demostrado anteriormente que la cardiopatía que sigue a la escarlatina con amigdalitis y faringitis es histológicamente idéntica a la cardiopatía reumática.

Existe la prueba clínica de que cuando una persona padece un ataque de infección reumática, es regla de que dos o tres semanas antes haya habido una infección de estreptococo hemolítico en alguna parte de su organismo, de preferencia en la parte alta de las vías respiratorias. Otros factores, a los que se considera como coadyuvan-

tes, son la pobreza y el hacinamiento sin embargo, parece que estos dos últimos factores no contribuyen más que a reflejar la frecuencia de la infección estreptocócica.

Lo que no se sabe con certeza es si distintas cepas de dichos organismos difieren entre sí en cuanto a su potencia de producir fiebre reumática. Se conoce que son 50 distintos tipos los estreptococos del grupo A que ocasionan la fiebre reumática.⁶⁹ Los intentos que se han realizado para demostrar la implicación de otros agentes infecciosos han fallado. Aun cuando algunos investigadores han sostenido que la reactivación de la fiebre reumática resulta de otras infecciones, los estudios de Stollerman⁷⁰ indican que los nuevos ataques de fiebre reumática sólo ocurren después de una infección estreptocócica reciente. No está bien aclarado todavía el papel de la infección estreptocócica en pacientes con estenosis mitral que no han demostrado fiebre reumática manifiesta. Es posible que dicho síndrome pueda diferir en cuanto a su etiología, si bien los datos patológicos parecen indicar lo contrario. Por otra parte, no se ha encontrado apoyo a la teoría del origen viral de la fiebre reumática. Todavía no se ha descartado completamente la posibilidad de que la infección estreptocócica propicie la invasión de algún virus desconocido, aunque dicha posibilidad parece ser remota. Se desconoce el efecto específico de la infección estreptocócica, causante de la inducción de los mecanismos causantes de la fiebre reumática.

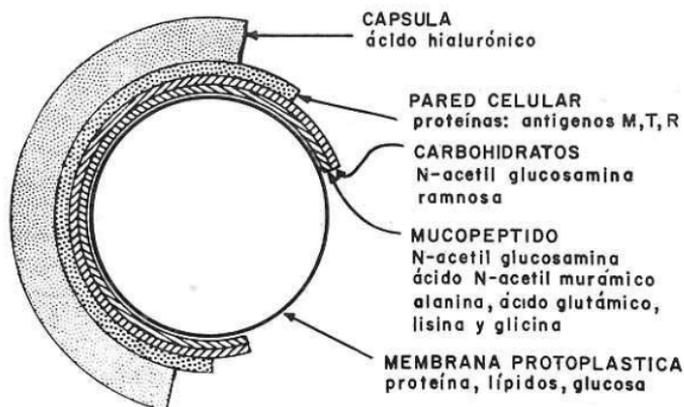


FIG. 11. Representación esquemática de la composición química de un estreptococo.

Consideraciones sobre el agente causal

Las siguientes consideraciones están relacionadas con el conocimiento bacteriológico del grupo de estreptococos del grupo A con beta hemólisis, cuya importancia se ha reconocido como agente etiológico de la fiebre reumática. El conocimiento aportado recientemente sobre la biología del estreptococo ha contribuido en forma significativa en la planeación y desarrollo de métodos terapéuticos y de utilidad actual en campañas de prevención de la enfermedad.

El estreptococo del grupo A beta hemolítico es una bacteria del grupo de los cocos, dispuesta en cadena, gram-negativa, aerobia, que crece formando pequeñas colonias hemisféricas en placas de agar sangre, produciendo característicamente un halo claro de hemólisis (hemólisis beta) en torno de ellas.⁷¹

Los estreptococos virulentos están rodeados por una cápsula, seguida de la pared celular y el citoplasma, en donde se encuentran elementos energéticos (cloroplastos) y el material nuclear. Esquemáticamente se presenta un corte de la bacteria en la figura 11. La cápsula está formada por un mucopolisacárido viscoso constituido por hialuronidato, semejante al que se observa en el tejido conjunto del hombre y mamíferos en general. La nula antigenicidad del hialuronidato parece deberse a su amplia distribución en los tejidos animales y aunque la cápsula contribuye a la virulencia del germen, su papel parece ser menor en comparación con otros componentes bacterianos.

La pared bacteriana está constituida al menos por tres componentes: proteínas, carbohidratos y mucopéptidos. Estos componentes se distribuyen en tres capas constitutivas de la pared celular. La capa externa consta de pro-

teínas M, T y R, de las cuales la M es la más importante en base a su variación antigénica. Además, la proteína M de la pared celular confiere al estreptococo su virulencia, por su actividad antifagocitaria. La propiedad antigénica de la proteína M, produce anticuerpos específicos e inmunidad duradera en el hombre. Sin embargo, debido a que sólo son específicos de cada tipo, no inmunizan contra todos los demás miembros; por consiguiente, cada nueva infección estreptocócica debe considerarse como resultante de nuevos tipos de estreptococos. La aparición de la proteína M es tardía durante el curso de la infección y por consiguiente la aparición de anticuerpos será retardada. Esto explica también que el tratamiento con antibióticos en la fase temprana de la infección estreptocócica, impida la formación de anticuerpos contra la proteína M.

La capa media de la pared bacteriana contiene una fracción rica en carbohidrato, la cual, al igual que la proteína M, ha servido para subclasificar a los estreptococos beta hemolíticos por especificidad al polisacárido. Cada grupo se ha designado por letras de la A a la O, siendo el grupo A el más frecuente, ya que se observa en el 90 por ciento de las infecciones estreptocócicas, y nunca se ha demostrado que otro grupo se asocie a infecciones precursoras de fiebre reumática. Los grupos C, D, G y K, rara vez producen infecciones en el hombre. Los polisacáridos estreptocócicos son escasamente antigénicos en el hombre y sólo ocasionalmente se encuentran anticuerpos en contra de

éstos, en pacientes con infecciones por estreptococo del grupo A.

En la capa interna de la pared bacteriana se ha identificado un mucopéptido el cual da composición rígida y forma a la bacteria.⁷² Se sabe que la penicilina interfiere con la síntesis de este mucopéptido.

El citoplasma bacteriano o protoplasto puede quedar aislado al quitarse la pared celular y cápsula por procedimientos especiales. Al protoplasto estreptocócico se le ha identificado con las formas variantes del mismo llamadas L, las cuales carecen de carbohidratos específicos y de producción de proteína M, cuando se producen por fagolisinas específicas según Sharp y colaboradores.⁷³ Aún no se conoce el papel que desempeñan las formas L en la patogenia de la fiebre reumática; se sabe que son resistentes a la penicilina por carecer de mucopéptido.

Existe un grupo de sustancias producidas extracelularmente por estreptococos del grupo A, cuya importancia se manifiesta por su antigenicidad y su consiguiente utilidad en la identificación y cuantificación de infecciones estreptocócicas. Además, al menos una de ellas, la estreptosilina S, se considera relacionada en la patogenia de la fiebre reumática. (Tabla IV).

Desoxirribonucleasas. Son enzimas que despolimerizan al ácido desoxirribonucleico y las cuales se han identificado inmunológicamente por los grupos A, B, C y D. El estreptococo del grupo A produce gran cantidad de desoxirribonucleasa B. Se ha encontrado también que los anticuerpos contra

TABLA IV

COMPONENTES CELULARES Y EXTRACELULARES DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A

Intracelulares	Extracelulares
Acido hialurónico (capsular)	Estreptolisina O y S
Carbohidratos específicos de grupo	Hialuronidasa
Proteínas M, T y R	Estreptoquinasa
Mucopéptido	Difosfopiridina nucleotidasa (DPNasa)
Polliglicerofosfato	Desoxirribonucleasas (DNasa) A, B, C y D
Beta glucuronidasa	Proteinasa
Lipoproteínas	Ribonucleasa
ADN y ARN	Amilasa
	Toxina eritrogénica

estas enzimas en enfermos con fiebre reumática, siguen un curso paralelo a las antiestreptolisinas O, por lo que se ha recomendado el empleo de la valoración de estos anticuerpos en enfermos en los que las antiestreptolisinas O sean dudosas o con título bajo. Sin embargo, la dificultad en la preparación de la enzima constituye una limitación importante en la utilización de la prueba para valorar anticuerpos antidesoxirribonucleasa.

Difosfopiridino nucleotidasa. Esta enzima actúa partiendo el difosfopiridinucleótido y posee propiedades antigénicas.⁷⁴ Se ha encontrado también un incremento paralelo de anticuerpos antidifosfopiridina nucleotidasa y antiestreptolisina O en cerca del 90 por ciento de enfermos con fiebre reumática. Los títulos de anticuerpos contra la DPNasa son más elevados en enfermos con glomerulonefritis que en los de fiebre reumática. Esta prueba se recomienda como una de las de mayor exactitud para determinar las infecciones estreptocócicas.

Estreptolisina O. Esta enzima peculiar del estreptococo del grupo A, tiene

la capacidad de hemolizar los eritrocitos y la letra O se le ha agregado por ser inactivada por el oxígeno, razón por la cual la parte superficial de las placas de agar sangre no muestra hemólisis. Muestra toxicidad también para el miocardio de anfibios. Tiene gran capacidad antigénica, demostrada por la facilidad de identificar antiestreptolisinas O en el 85 por ciento de pacientes con infecciones por estreptococo del grupo A. Las antiestreptolisinas habitualmente muestran sus títulos más elevados de 3 a 5 semanas después de la infección. Al igual que la proteína somática M, el tratamiento precoz con penicilina, atenúa su presencia en el huésped, produciendo, por consiguiente, una respuesta de anticuerpos menor.⁷⁵

Estreptolisina S. Otra enzima responsable de la hemólisis beta en los medios de cultivo, es la estreptolisina S, llamada así (S), porque es necesario extraerla del "soma" o cuerpo bacteriano con suero de animales. La estreptolisina S no es antigénica y se inhibe su actividad por el suero humano.

Estreptoquinasa. Esta enzima, originalmente obtenida de filtrados de cultivo de estreptococo A beta hemolítico, tiene actividad fibrinolítica, al convertir un componente inactivo del suero plasminógeno en su forma activa plasmina, la cual tiene acción proteolítica. A diferencia de las estreptolisinas O, la producción de anticuerpos antiestreptoquinasa es menos frecuente y su método de identificación es más difícil de estandarizar, por lo cual no se utiliza en la práctica.

Hialuronidasa. Esta enzima, considerada por Durán-Reynals como el factor diseminador del estreptococo, tiene la capacidad de despolimerizar al ácido hialurónico. Sin embargo, sólo los tipos 4 y 22, de los 50 descritos en el grupo A del estreptococo, producen cantidades importantes de esta enzima. Su antigenicidad es semejante o mayor que la estreptolisina O, así como la respuesta en formación de anticuerpos antihialuronidasa. Por otra parte la metodología para su identificación es compleja y fuera del alcance de laboratorio de rutina.

Patogenia

Actualmente se supone que la patogenia de la fiebre reumática requiere, más que la intervención de un sólo agente etiológico, un mecanismo complicado, cuyos elementos serían los siguientes: 1) una infección inicial de estreptococo hemolítico localizada en las vías respiratorias superiores, generalmente amígdalas y faringe, 2) dicha infección, al actuar sobre un or-

ganismo predispuesto en forma constitucional o adquirida, no cura en el sentido estricto de la palabra, pues aun cuando la primera infección puede ser dominada, persiste un estado de sensibilización con acentuadas tendencias reaccionales, 3) la sensibilización se exagera entonces por el efecto de factores secundarios ocasionales internos o externos, que obran como agentes desencadenantes de graves alteraciones tisulares en las regiones selectivamente receptivas; consisten estas alteraciones en modificaciones de la irrigación sanguínea, perturbaciones del metabolismo local, degeneraciones, y otras, que finalmente producen el cuadro de reumatismo cardiaco con sus características clínicas. La comprobación de la responsabilidad causal del estreptococo hemolítico en la fiebre reumática se complementa con la respuesta inmunológica, o sea la observación de los fenómenos resultantes de la formación de anticuerpos, ya que en esta enfermedad como en muchas de naturaleza infecciosa, la esencia del proceso está en relación con la reacción antígeno-anticuerpo. Siendo el antígeno el estreptococo hemolítico, debe considerarse de capital importancia el conocimiento de las respuestas orgánicas a su agresión. El estreptococo libera cierto número de productos tóxicos, productos de su desintegración o de su metabolismo, o bien causados por su acción específica sobre los tejidos. Dichas sustancias actúan como antígeno y la respuesta lógica del organismo es la producción de los anticuerpos correspondientes. En efecto, en épocas recientes se han

identificado en la sangre de enfermos reumáticos diversos anticuerpos, en cantidades variables, pero siempre superiores a las encontradas en sujetos sanos. Este efecto puede ser el resultado directo de algún componente de los estreptococos, un producto metabólico de éstos, o alguna sustancia resultante de la interacción entre los estreptococos y los tejidos del huésped. La naturaleza de este producto permanece desconocida hasta la fecha.

Kelley y Ely⁷⁶ consideran a la fiebre reumática como una "insuficiencia suprarrenal segmentaria". Los efectos del tratamiento hormonal en la fiebre reumática se interpretan, en dicha teoría, como resultado de la sustitución de la insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, lo atractivo de esta teoría resulta mitigado por los siguientes hechos: a) estos autores no han presentado suficientes pruebas respecto de los niveles sanguíneos de hormonas suprarrenales en pacientes con otras enfermedades crónicas y no han establecido, en consecuencia, que las anomalías observadas sean específicas de la fiebre reumática; b) si los efectos de las hormonas suprarrenales representan sustitución de la insuficiencia corticosuprarrenal, deben interpretarse en la misma forma los efectos observados con otras enfermedades, en las que resulten afectados también por las hormonas correspondientes; c) la cantidad de hormona que se requiere para el tratamiento de sustitución en la insuficiencia suprarrenal o después de la suprarrenalectomía es diferente. Aunque estas objeciones no niegan la

posibilidad de que prevalezca una diferencia cualitativa selectiva en la respuesta suprarrenal, capaz de determinar la vulnerabilidad a la fiebre reumática, faltan pruebas de ello.

El papel de los factores nutricionales en la fiebre reumática ha sido objeto de numerosas investigaciones a través de los años. Se ha prestado especial atención a la posible función del ácido ascórbico desde las primeras afirmaciones en el sentido de haber producido un síndrome parecido al reumático en cobayos escorbúticos con infección estreptocócica superimpuesta. Desde entonces numerosos estudios han intentado relacionar la avitaminosis C con el proceso reumático.

Se ha considerado generalmente a la fiebre reumática como un estado de hipersensibilidad, en el que se supone que las lesiones observadas son el resultado de la acción tóxica de algún fenómeno inmunológico. Sin embargo, a pesar de intentos exhaustivos, no se ha logrado obtener una prueba concluyente en el sentido de que la fiebre reumática sea el resultado de una reacción anticuerpo-antígeno. Es posible que la hipersensibilidad, en el sentido más amplio del término, tenga que ver con la fiebre reumática pero parece ser que también se encuentran otros mecanismos complejos.

Kaplan⁷⁷ ha observado que los sueros de pacientes con infección estreptocócica reciente o con secuelas, muestran con frecuencia variable una reacción de precipitina en gel de agar con un antígeno estreptocócico parcialmente purificado, que está inmunológica-

mente relacionado al tejido cardíaco humano. Esta precipitina puede ser absorbida de los sueros con homogeneizados de tejido cardíaco humano normal, pero no con los homogeneizados de otros órganos. La demostración de esta reacción cruzada con absorción de corazón depende tanto de las propiedades serológicas del suero individual como de la naturaleza y estado de purificación del producto estreptocócico empleado como antígeno de prueba. La actividad de precipitación relacionada al anticuerpo de reacción cruzada se localiza a la zona de la gammaglobulina en la inmunoelectroforesis. Los sueros que contenían anticuerpos precipitantes de reacción cruzada mostraron una reacción inmunofluorescente con el sarcolemma de las fibras miocárdicas, el cual fue inhibido por antígeno estreptocócico con reacción cruzada. La reacción cruzada de antígeno antiestreptocócico al anticuerpo definida por pruebas de precipitación-absorción, se observó en 24 por ciento de los pacientes con historia reciente de infección estreptocócica no complicada y en la mayoría de los pacientes con fiebre reumática aguda, reumatismo cardíaco o glomerulonefritis aguda. Se observó rara vez en los pacientes con enfermedades no estreptocócicas. Estos datos prueban que la inducción de anticuerpos de reacción cruzada a corazón en ciertos individuos se asocia a infección estreptocócica.⁷⁸

Hess y colaboradores⁷⁹ investigaron los factores séricos que reaccionan con el músculo cardíaco humano por la técnica indirecta de inmunofluorescencia

con 24 sujetos. Se observaron dos patrones especiales de lesión: sarcolémico-subsarcolémico y difuso; también se observó un patrón intermiofibrillar. En la fiebre reumática aguda, 41 por ciento de los pacientes mostró un patrón sarcolémico subsarcolémico, este último a veces estuvo acompañado de tinción intermiofibrillar. Sólo 16 por ciento de un grupo de sujetos reumáticos inactivos dieron reacciones positivas y el título de antiestreptolisinas O elevado. Estas pruebas parecen indicar que los factores séricos son anticuerpos.

McCarty⁸⁰ informa sobre el análisis del carbohidrato C grupo específico; éste es un polisacárido de ramnosa y N-acetil-glucosamina, el cual da una precipitación con una proteína sérica denominada proteína C reactiva, que a pesar de esta reacción, no se comporta como anticuerpo ni funcional ni electroforéticamente. Constituye una reacción de fase aguda.

Se llega a la conclusión que la hipótesis del autoanticuerpo y su relación con la fiebre reumática sigue representando una posibilidad, pero que está todavía lejos de la comprensión del proceso básico, aún en aquellos padecimientos en los que la demostración de dichas sustancias constituyen un hecho establecido.

Han aparecido en la literatura comunicaciones tratando de establecer las asociaciones genéticas a través del estudio entre los grupos sanguíneos, particularmente el sistema ABO, con la fiebre reumática. Glynn y Halborow⁸¹ investigaron la asociación entre el fenómeno de la secreción de los grupos

sanguíneos ABH y la fiebre reumática, extendiendo las observaciones anteriores que indicaban que el estreptococo hemolítico podía absorber sustancias de los grupos sanguíneos y formar con ellas un antígeno inmunológicamente activo. Recientemente Dublin y colaboradores⁸² estudiaron la relación que existe entre los grupos sanguíneos y la susceptibilidad a la fiebre reumática y señalaron que parece ser que los sujetos denominados "no secretores" tendrían una mayor tendencia a padecer la enfermedad.

Causas predisponentes de la fiebre reumática

a) *Geografía y clima*: Las variaciones climáticas y estacionales poseen una influencia indudable. La fiebre reumática es esencialmente enfermedad de climas templados; es menos frecuente en el subtropical o tropical. Existe el consenso general de que se encuentra más fiebre reumática en climas templados que en climas tropicales. En México, la fiebre reumática predomina notablemente en las zonas templadas que comprenden el altiplano; se ve con menor frecuencia en los trópicos y al norte del país.

b) *Influencia de estación*: Aunque la enfermedad existe a lo largo de todo el año, es regla encontrar variaciones según la estación. Es más frecuente en ciertas épocas del año: fines de invierno y en verano.

c) *Factor económico-social*: Se ha afirmado que la fiebre reumática está más difundida entre los individuos económicamente débiles y es un hecho uni-

versal que la incidencia es mayor en los hospitales para pacientes indigentes que la observada en clases económicamente pudientes. Coburn y Pauli⁶¹ encontraron en Nueva York una proporción de 20:1 entre gentes pobres y gentes de niveles económicos altos. El British Medical Research Council⁸³ no concedió importancia al factor económico, respecto a la incidencia de la enfermedad. Se ha discutido si la mayor predisposición de la clase pobre se deba a la alimentación deficiente, a defecto de higiene de la habitación o a mayores facilidades de contagio, facilitando la propagación de la infección estreptocócica.

d) *Frecuencia familiar, herencia y constitución*: Las observaciones de Massell y Jones⁸⁴ llaman la atención sobre la elevada frecuencia familiar de la fiebre reumática. Según Cohn⁸⁵ la fiebre reumática sería 2 a 3 veces más frecuente en las familias de sujetos afectados por la enfermedad que en las de los sujetos indemnes. La frecuencia ha sido atribuida, según los casos, a la contagiosidad infecciosa del reumatismo agudo, a factores ambientales en miembros de una misma familia, a susceptibilidad constitucional o hereditaria o a una combinación de estos factores. Wilson⁸⁶ llega a la conclusión de que la sensibilidad para esta enfermedad es una característica que puede heredarse, dependiente de un sólo gen recesivo autosómico.

e) *Nutrición*: Se ha encontrado que la mala nutrición es un factor importante en la predisposición para el desarrollo de la fiebre reumática. La defi-

ciencia de vitamina C y dietas altas en carbohidratos y bajas en proteínas han sido consideradas como importantes. También se ha demostrado, por Coburn y Moore,⁸⁷ que una dieta bien equilibrada, parece prevenir las recurrencias.

(Continuará)

REFERENCIAS

- Wells, W. C.: *On rheumatism of the heart*. Tr. Soc. Improvement M. & Chir. Knowledge. 3:373, 1812.
- Jarcho, S.: *Rheumatic pericarditis* (Broughton, 1827). *Amer. J. Cardiol.* 15: 248, 1965.
- Bouillaud, J. B.: *Traité clinique de rhumatisme articulaire, et de la loi de coincidence des inflammations du coeur avec cette maladie*. Paris, J. B. Bailliere, 1840.
- Itard, J. L.: *Consideration sur le rhumatism du coeur*. Thèse de Paris, No. 136, 186, 1924.
- Jarcho, S.: *Rheumatic pericarditis* (Heyfelder 1834). *Amer. J. Cardiol.* 18:263, 1966.
- Sacks, B.: *The pathology of rheumatic fever. A critical review*. *Amer. Heart J.* 1:750, 1926.
- Aschoff, L.: *Zur Miokarditisfrage*. *Verhandl. d. deutsch. Gesellsch.* 8:46, 1905.
- Copeman, W. S. C.: *Rheumatism research: A survey*. *Brit. Med. J.* 1:963, 1964.
- Swift, H. F.: *Rheumatic fever*. *J.A.M.A.* 92:2071, 1929.
- Clawson, B. J.: *Rheumatic heart disease, analysis of 796 cases*. *Amer. Heart J.* 20: 454, 1940.
- Costero, I.: *Significado de la linfocitosis intersticial en el reumatismo y en otros procesos inflamatorios con una interpretación global de las principales lesiones reumáticas*. *Arch. Inst. Cardiol. Méx.* 16: 471, 1946.
- Costero, I.; Barroso Moguel, R. y Chávez Z., A.: *Caracterización del sistema fibroblástico. III. Histogénesis de las lesiones reumáticas*. *Arch. Inst. Cardiol. Méx.* 24:437, 1954.
- Weintraud, U.: *Über die Pathogenese des akuten Gelenkerheumatismus*. *Berlin Klin. Wchnschr.* 30:1381, 1913.
- Klinge, F.: *Der Rheumatismus*. München, J. F. Bergmann, 1933.
- Vaubel, E.: *Die Eiweissüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) des Bindegewebes: experimentelle Untersuchunge zur Erzeugung des rheumatischen Gewebsschadens im Herzen und in den Gelenken*. *Beitr. z. Path. Anat. u.z. allg. Path.* 89: 374, 1932.
- Rich, A. R.: *Hypersensitivity in disease with special reference to periarthritis nodosa, rheumatic fever, disseminated lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. *Harvey Lect.* 42:106, 1946-1947.
- Murphy, G. E.: *Nature of rheumatic heart disease*. *Medicine.* 39:289, 1960.
- Campbell, M.: *The early operations for mitral stenosis*. *Brit. Heart. J.* 27:670, 1965.
- Walmsley, R. y Watson, H.: *The outflow tract of the left ventricle*. *Brit. Heart J.* 28:435, 1966.
- Hudson, R. E. B.: *Cardiovascular Pathology*. London, Arnold Publishing Co., 1965, p. 931.
- Estes, E. H., Jr.: *The anatomy and blood supply of the papillary muscles of the left ventricle*. *Amer. Heart J.* 71:356, 1966.
- Pomerance, A.: *Ageing changes in human heart valves*. *Brit. Heart J.* 29:222, 1967.
- Farrer-Brown, G.: *Normal and diseased vascular pattern of myocardium of human heart*. *Brit. Heart J.* 30:527, 1968.
- Farrer-Brown, G.: *Vascular pattern of myocardium of right ventricle of human heart*. *Brit. Heart J.* 30:679, 1968.
- Priola, D. V.; Osadjan, Ch. E. y Randall, W. C.: *Functional characteristics of the left ventricular inflow and outflow tracts*. *Circulation Res.* 17:123, 1965.
- Barroso Moguel, R.: *Estructura histológica del endocardio valvular*. *Arch. Inst. Cardiol. Méx.* 15:113, 1945.
- Lannigan, R. A. y Zaki, S. A.: *Ultrastructure of the normal atrial endocardium*. *Brit. Heart J.* 28:785, 1966.
- Serck-Hanssen, A.: *The Anitschkow myocyte*. *Act. Path. Microbiol. Scand.* 66:471, 1966.
- Lannigan, R. A. y Zaki, S. A.: *Ultrastructure of the myocardium of the atrial appendage*. *Brit. Heart J.* 28:796, 1966.
- Hibbs, R. G.: *Electron microscopic observations on lysosomes and related cytoplasmic components of normal and pathological cardiac muscle*. *Anat. Rec.* 153: 173, 1965.
- Lev, M.: *The conduction system*. En: *Pathology of the Heart and Blood Vessels*. (Cap. 6) Gould, S. E. (Ed.), 3a. ed., Springfield, Charles C Thomas, 1968, p. 181.

32. James, T. N. y Spence, C. A.: *Distribution of cholinesterase within the sinus node and AV node of the human heart.* Anat. Rec. 155:151, 1966.
33. James, T. N.; Sherf, L.; Fine, G. y Morales, A. R.: *Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog.* Circulation 34:139, 1966.
34. James, T. N. y Sherf, L.: *Ultrastructure of the human atrioventricular node.* Circulation 37:1049, 1968.
35. Brouwer, H. A.: *The normal and the of the human heart.* Brit. Heart J. 27: 420, 1965.
37. Merino, G.: *Cardiopatías reumáticas. Estudio clínico patológico de 325 casos en patobological anatomy and histology of the arterial component of the coronary circulatory system.* Acta Cardiol. 20:218, 1965.
36. Clarke, J. A.: *An X-ray macroscopic study of blood supply to the valves el Hospital General.* Tesis profesional. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 1966.
38. Chávez, I. y colaboradores: *Algunos aspectos de la epidemiología de la fiebre reumática en la ciudad de México. Primer Symposium Internacional sobre Fiebre Reumática.* 1a. ed., julio 1958, p. 43.
39. Stamler, J.: *Cardiovascular diseases in the United States.* Amer. J. Cardiol. 10: 319, 1962.
40. Collins, S. D.: *The incidence of rheumatic fever as recorded in general morbidity surveys of families.* Public Health Rep. Suppl. 198, 1947.
41. Massell, B. F., Amezcua, F. y Pelargonio, S.: *Evolving picture of rheumatic fever.* J.A.M.A. 188:287, 1964.
42. Halsey, R. H.: *Heart disease in children of school age.* J.A.M.A. 77:672, 1921.
43. Robey, W. H.: *A cardiac survey of children in Boston public schools.* Nation's Health 9:21, 1927.
44. Cahan, J. M.: *Rheumatic heart disease in Philadelphia school children.* Ann. Int. Med. 10:1752, 1937.
45. Gardiner, J. H. y Keith, J. D.: *Prevalence of heart disease in Toronto children.* Pediatrics 7:713, 1951.
46. Mattison, B. F., Lambert, E. C. y Mosher, W. E.: *Cardiac screening in a school health program.* New York J. Med. 53: 2966, 1953.
47. Miller, R. A., Smith, J., Stamler, J., Hahneman, B., Paul, M. H., Abrams, I., Hait, G., Edelman, J., Willard, J. y Stevens, W.: *The detection of heart disease in children. Results of a mass field trial with use of tape-recorded heart sounds.* Circulation 25:85, 1962.
48. Brownell, K. D. y Stix, R. K.: *A public health program for children with heart disease or rheumatic fever.* Amer. J. Public Health 53:1587, 1963.
49. Robinson, R. D., Jr.: *Acute rheumatic fever in Karachi, Pakistan.* Amer. J. Cardiol 18:548, 1966.
50. Gordis, L., Lilienfield, A. y Rodríguez, R.: *Studies in the epidemiology and preventability of rheumatic fever. Demographic factors and the incidence of acute attacks.* J. Chron. Dis. 21:645, 1969.
51. Ekelund, H.; Enoksson, E.; Michelsson, M. y Voss, H.: *The incidence of acute rheumatic fever in Swedish children 1952-1961. A survey from 4 hospitals.* Acta Med. Scand. 181:89, 1967.
52. Mayer, F. E.; Doyle, E. F.; Herrera, L. y Brownell, K. D.: *Declining severity of the first attack of rheumatic fever.* Amer. J. Dis. Child 105:146, 1963.
53. Markowitz, M. y Kuttner, A. G.: *Rheumatic Fever. Diagnosis, Management and Prevention.* Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1965, p. 1.
54. U. K. y U. S. Joint Report: *The evolution of rheumatic heart disease in children. Five year report of a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin.* Circulation 22:503, 1960.
55. Combined Rheumatic Fever Study Group, 1965: *A comparison of short-term, intensive prednisone and acetylsalicylic acid therapy in the treatment of acute rheumatic fever.* New Engl. J. Med. 272:63, 1965.
56. Madsen, T. y Kalbak, K.: *Investigations of rheumatic fever subsequent to some epidemics of septic sore throats (especially milk epidemics).* Acta Path. Microbiol. Scand. 17:305, 1940.
57. Rammelkamp, C. H.; Wannamaker, L. W. y Denny, F. W.: *The epidemiology and prevention of rheumatic fever.* Bull. N. Y. Acad. Med. 28:321, 1952.
58. Gordis, L.; Lilienfield, A. y Rodríguez, R.: *Studies in the epidemiology and preventability of rheumatic fever II. Socio-economic factors and the incidence of acute attacks.* J. Chron. Dis. 21:655, 1969.
59. Madsen, T. y Kalbak, K.: *Investigations on rheumatic fever subsequent to some epidemics of septic sore throat (especially milk epidemics).* Acta path. et microbiol. scand. 17:305, 1940.
60. Schlesinger, B.: *The relationship of throat infection to acute rheumatism in childhood.* Arch. Dis. Child. 5:411, 1930.

61. Coburn, A. F. y Pauli, R. H.: *Studies on relationship of Streptococcus hemolyticus to rheumatic process; observations on ecology of hemolytic streptococcus in relation to epidemiology of rheumatic fever.* J. Exper. Med. 56:609, 1932.
62. Jones, T. D.: *The diagnosis of rheumatic fever.* J.A.M.A. 126:481, 1944.
63. Kuttner, A. G. y Lennert, T. F.: *The occurrence of bacteriostatic properties in the blood of patients after recovery from streptococcal pharyngitis.* J. Clin. Invest. 23:151, 1944.
64. Thomson, S. e Innes, J.: *Hemolytic streptococci in the cardiac lesions of acute rheumatism.* Brit. Med. J. 2:733, 1940.
65. Watson, R. F.; Hirst, G. K. y Lancefield, R. C.: *Bacteriological studies of cardiac tissue obtained at autopsy from eleven patients dying with rheumatic fever.* Arthritis Rheum. 4:74, 1961.
66. Murphy, G. E.: *The nature of rheumatic heart disease with special reference to myocardial disease and heart failure.* Medicine 39:289, 1960.
67. Cromartie, W. J. y Craddock, J. G.: *Rheumatic-like cardiac lesions in mice.* Science 154:285, 1966.
68. Dick, G. F. y Dochez, G. H.: *Experimental scarlet fever.* J.A.M.A. 81:1166, 1963.
69. Lancefield, R. C.: *Current knowledge of type-specific M antigens of group A streptococci.* J. Immun. 89:307, 1962.
70. Stollerman, G. H.: *Rheumatic fever.* Arch. Int. Med. 98:211, 1956.
71. McCarty, M.: *En: The Streptococcus, Rheumatic Fever and Glomerulonephritis.* Uhr, J. W. (Ed.). Baltimore, Williams and Wilkins, Co. 1964, p. 204.
72. Krause, R. M. y McCarty, M.: *Studies on the chemical structure of the streptococcal cell wall. I. The identification of a mucopeptide in the cell walls of groups A and A-variant streptococci.* J. Exper. Med. 114:127, 1961.
73. Sharp, J. T.; Hijmans, W. y Dieves, L.: *Examination of the L forms of group A streptococci for the group-specific polysaccharide and M protein.* J. Exper. Med. 105:153, 1957.
74. Kellner, A., Freeman, E. B. y Carlson, A. S.: *Neutralizing antibodies to streptococcal diphosphopyridine nucleotidase in the serum of experimental animals and human beings.* J. Exper. Med. 108:299, 1958.
75. Uhr, J. W.: *The Streptococcus, Rheumatic Fever and Glomerulonephritis.* Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1964.
76. Kelley, V. C. y Ely, R. S.: *Production and metabolism of adrenocorticosteroids in connective tissue disease.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 86:1115, 1960.
77. Kaplan, M. H.: *Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. I. Properties of an antigen in certain strains of group A streptococci exhibiting an immunologic cross-reaction with human heart tissue.* J. Immun. 90:595, 1963.
78. Kaplan, M. H.: *Presence of bound immunoglobulins and component in the myocardium in acute rheumatic fever; association with cardiac failure.* New England J. Med. 271:637, 1964.
79. Hess, E. V. M.; Fink, C. W.; Taranta, A. A. y Ziff, M.: *Heart muscle antibodies in rheumatic fever and other diseases.* J. Clin. Invest. 43:886, 1964.
80. McCarty, M.: *Missing links in the streptococcal chain leading to rheumatic fever.* Circulation 29:488, 1964.
81. Glynn, A. A. y Halborow, E. J.: *Relation between blood groups. Secretion status and susceptibility to rheumatic fever.* Arthritis Rheum. 4:203, 1961.
82. Dublin, T. D.; Bernamke, A. D.; Pitt, E. L., Massell, B. F. y Allen, F. H., Jr.: *Red blood cell groups and ABH system as genetic indicators of susceptibility to rheumatic fever and rheumatic heart disease.* Brit. Med. J. 2:775, 1964.
83. Medical Research Council. *Child life investigation: Social conditions and acute rheumatism.* London, His Majesty's Stationary Office. Special Report Series No. 114, 1927, p. 108.
84. Massel, B. F. y Jones, T. D.: *Some practical aspects of the rheumatic fever problem which have an important bearing in military medicine.* Amer. Heart J. 27:575, 1944.
85. Cohn, A. E. y Lingg, C.: *The natural history of rheumatic cardiac disease; a statistical study. I. Onset and duration of disease. II. Manifestations of rheumatic activity, recurrence, severity of infection and prognosis.* J.A.M.A. 121:113, 1943.
86. Wilson, M. G.: *Hereditary susceptibility in rheumatic fever.* J.A.M.A. 124:1188, 1943.
87. Coburn, A. F. y Moore, L. V.: *Nutrition and conditioning factors in rheumatic state.* Amer. J. Dis. Child. 65:744, 1943.

En nuestro concepto, conviniendo con el Sr. Barranco en que muchas dispepsias y diarreas provienen de una alteración del páncreas que vicia su secreción ó la nulifica, nos parece de importancia pedir á la observacion mas datos, que con el enflaquecimiento que se nota en estos enfermos y sus deyecciones mezcladas á un jugo salivar y grasas saponificadas, ilustren el camino por donde el clínico llegue á un buen diagnóstico.

Entonces la indicacion de administrar el jugo gástrico será perentorio, y solo quedará por resolver las condiciones que requiera el laboratorio complicado en que se coloca. (Jiménez, L. M.: *Dictamen. Aplicación del jugo pancreático artificial al tratamiento de algunas enfermedades intestinales*. GAC. MÉD. MÉX. 6:321, 1871.)