

MEDICINA GENERAL

NUEVOS CONCEPTOS SOBRE LA FIEBRE REUMÁTICA, CON SUS COSECUENCIAS EN EL TRATAMIENTO *

Dr. RICHARD GUBNER

Profesor Auxiliar de Medicina Clínica, Long Island College of Medicine.

LA relación etiológica entre el estreptococo hemolítico y la fiebre reumática ha sido puesta en evidencia por numerosos trabajos experimentales. La opinión dominante es la de que, como consecuencia de la infección por el estreptococo hemolítico A, la fiebre reumática es una enfermedad de hipersensibilización, como se comprueba por los distintos datos clínicos, patológicos, inmunológicos y experimentales.

Sin embargo, cierta distinción importante fija la fiebre reumática en una categoría aparte de otros estados alérgicos: en ella no se presentan, como en las restantes manifestaciones alérgicas, las reacciones específicas de antígeno y anticuerpo. El antígeno de naturaleza estreptocócica, presente en el suero durante los intervalos asintomáticos posteriores a la infección y anteriores al ataque, desaparece a los tres días de iniciada la sintomatología. Los estudios de inmunología química en los cuales se emplean antígenos diferenciados por medio de la radioactividad, han demostrado que los mismos, al ser inyectados, se alteran y destruyen rápidamente, en la proporción del 50 por 100 en dos días y del 99 por 100 en el término de las dos semanas. La fiebre reumática puede persistir durante varios meses, mucho tiempo después de la desaparición de la infección estreptocócica que la provocó. Los agentes sulfamídicos y la penicilina deciden la rápida desaparición de los estreptococos hemolíticos, pero no ejercen efecto benéfico alguno en la fiebre reumática. Por último, es bien sabido que las recaídas pueden ocurrir en la fiebre reumática, a consecuencia de causas no específicas, tales como el traumatismo, el cual puede ser considerado como un estímulo anamnésico a la producción de anticuerpos, posiblemente facilitado a su vez por el estímulo de la corteza suprarrenal. En estos casos, como se comprende, el antígeno estreptocócico no interviene.

¿Cómo se explica entonces que los anticuerpos derivados del estreptococo hemolítico, sin duda asociados completamente a la actividad reumática, determinen la afección, si no acontece ninguna reacción de antígeno y anticuerpo? La lesión primitiva histopatológica de la fiebre reumática, como lo ha señalado KLINGE, es extracelular, con detrimento de la substancia interfibrilar de fondo del tejido conectivo, lo que determina el edema y la fragmentación de la materia colágena. Se ha puesto en claro de manera accidental, que tiene lugar determinada reacción entre los anticuerpos y los ácidos mucopolisacáridos de la substancia conectiva. Esta última substancia es en realidad un complejo de proteínas y de ácidos mucopolisacáridos (ácido hialurónico y sulfato condroitínico), segregados en los espacios intertisulares por los fibroblastos jóvenes. En la amiloidosis, la cual se encuentra en los estados patológicos infecciosos crónicos y en los casos de formación diferida de anticuerpos en los animales utilizados para la obtención del suero inmune, ocurre una notable infiltración de los anticuerpos de la globulina gamma en los espacios de los tejidos conectivos, lo que causa la formación de complejos amiloideos de proteína y ácido mucopolisacárido. La heparina, cuerpo en estrecha relación con otros ácidos muco-

* "Amér. Clín.", Enero 1949.

polisacáridos del tejido conectivo, como el hialurónico, se combina con las proteínas y las bases complejas, las proteínas del suero, las enzimas, los complementos del suero y las isoaglutininas, con el resultado de proteger contra la anafilaxia.

Por lo tanto, no parece aventurado suponer que ciertos anticuerpos estrep-tocócicos reaccionan con los mucopolisacáridos de las sustancias intercelulares, para formar así las bases bioquímicas capaces de trastornar los tejidos conectivos intercelulares, originarios de los cambios patológicos característicos de la fiebre reumática. Tal reacción, presente sobre todo donde es más activa la producción de mucopolisacáridos por los fibroblastos jóvenes en los tejidos conectivos metabólicamente activos, explicaría alguna de las características de la fiebre reumática, especialmente su frecuencia en los individuos jóvenes, la presencia de lesiones cutáneas nodulares resultantes de los estímulos traumáticos y la actividad fibroblástica (la piel tiene gran contenido de ácido hialurónico) y la localización de las lesiones en las válvulas del corazón, en el miocardio y en los tejidos articulares, donde los tejidos conectivos vecinos se hallan sujetos a grandes esfuerzos.

La alteración y la destrucción de las sustancias mucopolisacáridas del tejido conectivo, es la lesión morfológicamente primitiva de la fiebre reumática, como se demuestra por las modificaciones de la tinción, así como por el edema, la fragmentación y la destrucción de la materia colágena. Además de estas modificaciones estructurales se ha puesto en evidencia, en los casos de fiebre reumática, la desviación funcional del ácido hialurónico. GUERRA ha demostrado que los hialuronatos de los tejidos se alteran en dicha enfermedad de tal manera, que se convierten anormalmente en susceptibles a la degradación por la hialuronidasa, como se comprueba por la diseminación aumentada del colorante inyectado por vía intradérmica junto a esta última sustancia. El líquido articular de los individuos afectados de fiebre reumática contiene mucho más ácido hialurónico despolimerizado, que el correspondiente a las personas sanas, así como susceptibilidad aumentada a la degradación por la hialuronidasa. En la fiebre reumática, el aumento de la hexosamina y de los polisacáridos del suero, fenómeno que aproximadamente está en razón directa al aumento del tiempo de sedimentación, es posible que refleje la ruptura de los polisacáridos del tejido conectivo. El tiempo de sedimentación se acelera debido a la presencia de varios coloides macromoleculares, como, por ejemplo, el ácido hialurónico; al mismo tiempo, la acción de la hialuronidasa al disminuir dicho tiempo de sedimentación señala todavía el aumento de los polisacáridos desprendidos del tejido conectivo para circular en el suero. Otra indicación del aumento de concentración de los polisacáridos en el suero es el incremento del efecto de inhibición sobre la hialuronidasa en los sujetos con fiebre reumática, el cual ocurre en menor grado en las personas normales, fenómeno debido en gran parte a los polisacáridos del suero. Es del mayor interés conocer que los salicilatos inhiben notablemente la actividad de la hialuronidasa in vivo, posiblemente debido a la presencia del ácido gentísico, derivado metabólico del salicilato. Podría muy bien ser que esta acción auxiliar que preserva la integridad de los hialuronidatos resultara uno de los factores determinantes del efecto terapéutico de los salicilatos en la fiebre reumática. Se ha sugerido que la acción antirreumática del salicilato puede deberse a un producto de oxidación gentisato, el cual ejerce su actividad antirreumática en igual o mayor grado al de los salicilatos.

Estos estudios recientes indican vehementemente que la integridad del hialuronato de los tejidos conectivos queda alterada en los casos de fiebre reumática, con la consecuencia de convertirse en un cuerpo menos estable y más susceptible de degradación. Los estudios in vitro han indicado que la hidrólisis

del hialuronato queda influida en gran manera por las combinaciones de éste y las proteínas. Es muy posible que los anticuerpos de los individuos con fiebre reumática, tengan afinidad para el ácido hialurónico, menos estable y más fácilmente susceptible a la degradación que los complejos de hialuronato y proteínas de los sujetos normales.

Se puede argumentar acerca del motivo de que dicha acción nociva sobre los mucopolisacáridos de los tejidos conectivos, característica de los estados reumáticos, estuviera específicamente relacionada con la respuesta inmunitaria a ciertas muestras del antígeno estreptocócico hemolítico, por ejemplo, el grupo A, de la infección estreptocócica hemolítica. Es digno de ser notado que los grupos de estreptococos hemolíticos A y C, son los dos únicos organismos conocidos que contienen ácido hialurónico. Los mucopolisacáridos capsulares, aunque raramente antigénicos en sí mismos, lo son en las combinaciones hapténicas con las proteínas bacterianas. Experimentalmente, el ácido hialurónico no es antigénico en los conejos, excepto si se combina con proteínas como haptenos o cuando se inyectan estreptococos o material capsular purificado. Sin embargo, el hialuronato aislado que se emplea en estos experimentos como antígeno, para ensayar la formación de anticuerpos, no puede considerarse como una substancia nativa, puesto en que el proceso de aislamiento, despolimeriza con posible trastorno de oxidación. Si se inyecta a las ratas una suspensión homóloga de tejido conectivo de corazón, junto a una cantidad de estreptococos hemolíticos muertos, del grupo A, se producen anticuerpos del tejido conectivo, con la sucesiva presencia de lesiones que recuerdan las de la fiebre reumática. Aunque este experimento no indica de manera específica la presencia de anticuerpos relativos a los mucopolisacáridos del tejido conectivo, demuestra, sin embargo, que los tejidos conectivos pueden reaccionar ante los anticuerpos con la consiguiente presencia de trastornos patológicos semejantes a los que se observan en la fiebre reumática. La imposibilidad de demostrar la presencia *in vitro* de precipitinas, de no experimentar la desviación del complemento y de no poder apreciar las pruebas de aglutinación en el intento de buscar los anticuerpos, no indica ciertamente que estos anticuerpos dejen de estar presentes. TREFFERS ha señalado que los simples haptenos tienen la propiedad de combinarse con los anticuerpos y de inhibirlos sin ninguna reacción visible, de modo semejante a la inhibición de las enzimas por los compuestos similares en estructura a sus substratos normales.

La susceptibilidad peculiar de ciertos individuos a la fiebre reumática, seguramente no depende de una reacción constitucional única presente en la substancia intercelular de los tejidos conectivos de dichos sujetos, sino en la naturaleza de la respuesta de los anticuerpos a la infección estreptocócica hemolítica del grupo A. De acuerdo con numerosos estudios, se ha comprobado que la respuesta inmunológica de quienes han sufrido la fiebre reumática después de la infección estreptocócica difiere en gran manera de la respuesta a los anticuerpos de aquellos en quienes no ha evolucionado esta complicación. La formación de anticuerpos en los sujetos que han contraído la fiebre reumática es de mucha mayor magnitud y se demora bastante más que en los individuos con infección por los estreptococos hemolíticos no complicada. No sólo se observan estas distinciones importantes de carácter cuantitativo, indicadoras de una sobrerreactividad inmunológica en los seres que sufren posteriormente la fiebre reumática, sino que se encuentran diferencias cualitativas en el tipo de la respuesta. Hace poco que RANTZ y RANDALL han demostrado que en los pacientes con artritis postestreptocócica y carditis, se halla presente una precipitina anti-X con mucha mayor frecuencia que en aquellos que no padecen la citada complicación.

Sin duda la fiebre reumática es una afección de hipersensibilidad, pero se

distingue específicamente del resto de los estados alérgicos, por el hecho de que la reacción sintomática no se desencadena entre anticuerpo y antígeno específico, (sino quizá entre anticuerpo y un elemento normal del organismo. Este concepto de la fiebre reumática tiene consecuencias patogénicas evidentes.

Como la fiebre reumática aparece específicamente como secuela de la infección por los estreptococos hemolíticos del grupo A, el mejor modo de evitar la infección estreptocócica será sin duda la medida profiláctica más deseable. La administración en serie de pequeñas dosis diarias de sustancias sulfamídicas en las instituciones militares, ha demostrado su eficacia como preventivas de dichas infecciones, con la reducción proporcional de casos de fiebre reumática. Numerosos estudios señalan el valor del empleo profilático de los agentes derivados de la sulfamida y de la penicilina para evitar en los niños la recaída de los ataques previos de reumatismo. Es bien sabido que, una vez se ha desencadenado la infección estreptocócica hemolítica, la administración de penicilina o de sulfamidas no tiene valor para frustrar la evolución de la fiebre reumática. En el momento en que se inicia la respuesta del anticuerpo en las infecciones estreptocócicas hemolíticas, no se detiene ni apreciablemente se modifica, aunque se intente hacer abortar la infección por medio de la quimioterapia. A este propósito se señala que ANDERSON y sus colaboradores han encontrado que la terapéutica a base de penicilina, precoz y bien administrada, en la escarlatina, no modificaba la respuesta a los anticuerpos, medida por medio de las globulinas gamma del suero.

Como la respuesta a los anticuerpos en la infección estreptocócica hemolítica del grupo A parece estar íntegramente asociada a la evolución de la fiebre reumática, el intento de suprimir o modificar la respuesta inmunológica parece una tentativa terapéutica lógica en el problema de la citada afección. Hay razones para creer que una de las acciones importantes del salicilato al emplearlo en esta enfermedad, es su efecto de modificar la respuesta inmunológica. Hace ya algunos años que SWIFT observó que los salicilatos administrados por vía oral a los conejos, inhiben la formación de anticuerpos frente a los estreptococos inyectados por vía intravenosa. Tiempo después, DERICK, HITCHCOCK y SWIFT demostraron que la administración profiláctica de ácido salicílico en los pacientes tratados con suero de caballo, bloqueaba la formación de anticuerpos precipitantes y evitaba la artritis de la enfermedad del suero. Aun más recientes son las observaciones de HOMBURGER respecto a la reducción notable del título de los anticuerpos comparada con casos testigo después de la administración de grandes dosis de salicilato en conejos y cobayos inyectados con células de macaco. Por último, JAGER y NICHESON encontraron decidida supresión de la formación de anticuerpos a la vacuna antitifoidea en los pacientes que recibían dosis masivas de salicilato durante el período de inmunización y después del mismo.

La administración profiláctica de 4 a 6 gr. diarios de salicilato durante los períodos de infecciones estreptocócicas de las fauces y dos semanas después de su evolución, tuvo resultados observados por COBURN y MOORE, en el sentido de notables descensos en los casos de fiebre reumática, al ser comparados con una serie de pacientes no sujetos a esta medida profiláctica. Desde entonces, varios autores han recomendado el empleo de los salicilatos como sustancias preventivas de los ataques de reumatismo. Entre los trabajos que han merecido atención se encuentra el estudio de COBURN que resume los excelentes resultados obtenidos con dosis masivas de salicilato en la tentativa de hacer abortar los ataques de fiebre reumática, así como para prevenir las complicaciones cardíacas, lo que en el fondo es poner al día un sistema recomendado por LEES y CLARKE en los comienzos de este siglo. Aunque algunos autores están con-

formes con las ideas de COBURN, la mayoría de experimentos no han podido confirmar el trabajo de dicho autor, con la consecuencia de que se ponen de relieve los peligros de las dosis prolongadas de salicilato. El motivo de los desacuerdos parece ahora que puede ponerse en claro. TARAN y JACOBS, y PETERS, han insistido en que la terapia masiva con los salicilatos, es eficaz únicamente después de los primeros síntomas del ataque reumático; la razón en que se funda este sistema reside posiblemente en la naturaleza del efecto de los salicilatos en la respuesta inmunológica. Ha sido demostrado por COBURN y KAPP, y más recientemente por MALLÉN y BALCÁZAR, que el salicilato se combina reversiblemente con los anticuerpos como los antialbúmina y antiestreptolisina, con el resultado de evitar la acción entre antígeno y anticuerpo. Así que aumenta el exceso de anticuerpos, el efecto de los salicilatos se reduce. El efecto inhibitor del salicilato en la formación de anticuerpos, puede muy bien ser debido a la acción similar in vivo al unirse el salicilato y el precursor del anticuerpo de la globulina gamma, con prevención de la interacción del antígeno y la globulina gamma, lo que se cree debido a la modificación estereoquímica de esta última con respecto al antígeno específico. Una vez el antígeno ha impreso la globulina gamma en la formación de su anticuerpo, la formación de estos anticuerpos puede continuar durante largos períodos, sin necesidad de que esté presente el antígeno. Si este punto de vista es correcto, se comprenderá la inutilidad del salicilato en la fiebre reumática crónicamente activa, en contraste con su eficacia como profiláctico y en las fases iniciales.

No debe extrañar la acción de los salicilatos como supresores de la formación de anticuerpos en la fiebre reumática. RANTZ, BOISVERT y SPIHN administraron 10 gr. diarios de salicilato sódico durante una semana a los sujetos con faringitis causada por estreptococos hemolíticos; no encontraron reducción alguna en el incremento de la antiestreptolisina o en el porcentaje de los pacientes con respuesta a los anticuerpos. En tres enfermos, quienes al principio presentaban gran proporción de antifibrinolisis sérica durante la fiebre reumática activa, JAGER y NICKERSON no observaron reducción en el título durante un largo tratamiento con salicilatos, siempre con alto mantenimiento de las concentraciones del medicamento en el plasma.

Merece atención toda medida más eficaz, en el sentido de inhibir la formación de anticuerpos en la fiebre reumática. Ya en el año 1921 HEKTOEN y CORPER dieron a conocer que los gases mostaza tenían la propiedad de restringir la producción de anticuerpos, hecho confirmado recientemente con respecto a las mostazas nitrogenadas. En los conejos previamente tratados con estas últimas sustancias (metilcloretilamina) SPURR observó una marcada supresión en la formación de anticuerpos de la vacuna de la fiebre tifoidea. Por su parte, PHILIPS, HOPKINS y FREEMAN consignaron un retraso en las respuestas inmunológicas de las cabras a las que se administró tris (beta cloroetil) amina. Es interesante añadir que en ninguno de estos estudios ocurrió aumento alguno del título de los anticuerpos junto a la destrucción linfóidea por las nitrógeno mostazas, como la observada a consecuencia de la disolución linfocítica después del estímulo por la corteza suprarrenal. Se reconoce actualmente que los linfocitos, además de las células reticuloendoteliales, tienen relación fundamental con la producción de anticuerpos, con la consecuencia de que el efecto inhibitor de las nitrógeno mostazas en la respuesta inmunológica parece debida a sus efectos tóxicos sobre estos elementos celulares.

La utilización clínica, cada vez más extendida durante los últimos años, de las nitrógeno mostazas en el tratamiento de los linfomas, ha fijado las posibilidades de estas sustancias con utilidad terapéutica probada. Por lo tanto, la posibilidad de disponer de ellas para disminuir la formación de anticuerpos en la fiebre reumática merece, por lo menos, que se ensaye. También se ha

demostrado que otras sustancias producen efectos semejantes a los de las nitrógeno-mostazas; por ejemplo, con el régimen carencial de piridoxina en las ratas durante cinco semanas, se ha registrado notable inhibición de la formación de anticuerpos, así como la atrofia linfoidea. Estas observaciones son interesantes en vista de las recientes demostraciones de que la deficiencia de la piridoxina puede ser producida con facilidad en los regímenes habituales y en poco tiempo, gracias a la adición de los análogos de esta sustancia, desoxipiridoxina y metoxipiridoxina, las cuales interfieren con la utilización de la piridoxina por el mecanismo de la inhibición conjunta. Los animales tratados con las análogos de la desoxipiridoxina señalan marcado trastorno inhibitorio de la respuesta inmunológica. Los cambios patológicos provocados por los análogos de la piridoxina, son equivalentes a los efectos de la nitrógeno-mostazas, debido a la acción tóxica directa en el aparato linfoideo sin interposición de la corteza suprarrenal. Aunque se experimentan efectos tóxicos intensos en los monos tratados con dosis elevadas de desoxipiridoxina (100 mgr. por kg.), las cantidades inferiores (50 mgr. por kg. diarios), durante largos períodos, determinan la atrofia linfoidea comparable a la que se buscaba con las dosis mayores, pero sin reacciones tóxicas prácticamente apreciables. En vista de la acción de los ganglios linfáticos en la formación de anticuerpos, el posible empleo de ciertos agentes, como las nitrógeno mostazas o los análogos de la piridoxina, determinantes de la atrofia del tejido linfoideo en la consecuencia de la inhibición de la producción de anticuerpos, presenta un problema interesante en el campo experimental de la fiebre reumática, de la artritis reumatoidea y de otros trastornos de la hipersensibilidad. Aunque estas sustancias demuestran su ineficacia terapéutica, puede anticiparse que esta clase de estudios ayudará a la solución del problema etiológico de los anticuerpos en la fiebre reumática. Si la formación de anticuerpos puede disminuirse en cantidad notable sin alteración del curso de la enfermedad, el significado patogénico de los cuerpos inmunes puede ser dudoso, pero si la actividad reumática se reduce junto a la disminución del título de los anticuerpos, debería comprobarse el concepto de que la fiebre reumática es una afección dependiente de la hipersensibilidad.

APLICACIONES DE LA GLOBULINA GAMMA *

Dr. JOHN FITCH LANDON

New York

LA globulina gamma, bien conocida por sus efectos favorables en la prevención y modificación del curso del sarampión, tiene aplicaciones a otros estados infecciosos no tan bien conocidas. En estas líneas se tratará brevemente de sus propiedades, de sus aplicaciones demostradas y de la posibilidad de emplearla en otros aspectos poco conocidos todavía.

NATURALEZA DE LA GLOBULINA GAMMA. — Gracias a un procedimiento complicado y costoso, COHN y sus colaboradores consiguieron separar la sangre humana en cinco fracciones distintas, cada una de ellas con su indicación terapéu-