

REUMATOLOGÍA**FIEBRE REUMÁTICA**

Juan Ignacio Rivero Gairaud*
 Jose Carlos Uribe Castro**

SUMMARY

Rheumatic Fever is the leading cause of acquired heart disease in the world although; its incidence has been declining in the United States and Europe since the midtwentieth century, it remains a major cause of morbidity and mortality among developing countries. In addition; recent data using echocardiography to screen for rheumatic heart disease in these nations, has shown a sustancial increase of prevalence in comparison with the clinical screening. Rheumatic fever is a disease of poverty, in which almost all cases of death associated with the disease, are

entirely preventable.

INTRODUCCIÓN

La FR es una enfermedad inflamatoria, multisistémica, secundaria a una reacción autoinmunitaria a la infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (EGA)^{5,8,10}. La FR es consecuencia exclusiva de la infección de las vías aéreas superiores por el EGA^{1,5}. La teoría del mimetismo molecular sostiene que la faringoamigdalitis por EGA, dispara una respuesta inmune que puede reaccionar de forma cruzada con epitopos en

las articulaciones, piel, cerebro y corazón. Episodios repetidos de fiebre reumática llevarían a la generación de cardiopatía reumática (CR), por afectación valvular⁶.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución global de la FR es claramente desproporcionada y probablemente subestimada. Ciertas regiones geográficas específicas, experimentan altas tasas de incidencia de FR, mientras que en otras regiones, la enfermedad ha prácticamente desaparecido^{2,3,5,6}. Esta reducción

* Médico General: Correo electrónico: juriud@hotmail.com

** Médico General: Correo electrónico: uribec91@hotmail.com

en la prevalencia en los países de primer mundo, se atribuye principalmente a la aparición de los antibióticos en la década de 1940, a la mejora de las condiciones socioeconómicas, a la mayor accesibilidad del servicio médico, menor hacinamiento y a una disminución de los serotipos reumatógenicos del EGA^{6,9}. La FR afecta principalmente a los niños entre 5-14 años, no hay una relación clara respecto al género para la FR; sin embargo, la CR se observa casi al doble, en las mujeres⁵. Actualmente en Estados Unidos la incidencia de FR es menor a 10:100.000⁶. Excluyendo a los países desarrollados, la incidencia global de la FR/CR en niños entre 5-14 años se estima en 1.3:1000 habitantes, el numero estimado de pacientes de todas las edades con FR es de 10.8-15.9 millones, pero podría ser mayor^{4,7}. Kyrgyzstan (Asia Central) seguramente maneja la incidencia más alta de FR y CR, estimándose en 543:100.000 habitantes por año. En Costa Rica se ha observado una reducción importante en la incidencia de FR, que se atribuye a la implementación de programas integrales de salud pública, como es el caso en Cuba y las islas francesas de Martinica y Guadalupe⁶.

FISIOPATOLOGÍA

La FR ha sido reconocida como una enfermedad desde hace más de 150 años; aún así, un entendimiento claro de la fisiopatología de esta enfermedad elude a los médicos modernos. Se ha propuesto que la culminación de la FR se debe principalmente a 3 factores: el agente, el huésped y el ambiente^{5,6,8}. El papel de la infección del EGA, como un evento desencadenante, es claro y ha sido apoyado por estudios epidemiológicos e inmunológicos. La teoría del mimetismo molecular ha sido investigada por más de 60 años. Hay evidencia en cuanto a la generación de autoanticuerpos, que reaccionan de forma cruzada en pacientes con FR y CR. Se ha observado reacción cruzada entre anticuerpos, que se dirigen contra N-acetyl-beta-D-glucosamina (GlcNac) el epítopo principal del EGA, laminina y la membrana laminar basal del endotelio valvular. Los linfocitos T, reaccionan de forma cruzada con la proteína M del estreptococo y la miosina cardíaca. La reacción cruzada, se cree es generada por mimética molecular, en la cual todo o una parte del antígeno extraño se asemeja a nivel molecular al tejido del huésped. Adicionalmente la generación de autoanticuerpos contra colágeno se debe a la liberación del mismo de las válvulas dañadas y a su posterior exposición al sistema inmune^{5,6,8}.

La teoría fisiopatología de los dos golpes, propone que el ataque inicial al endotelio valvular, facilita posteriormente la entrada de linfocitos T CD4+, lo cual provoca la inflamación dirigida por células T. Posteriormente se formarán nódulos granulomatosos o cuerpos de Aschoff-Geipell, compuestos por un área de necrosis central, rodeada por un anillo de histiocitos denominados células de Anitchkov^{5,6}. Se ha observado una predisposición genética a contraer FR, el riesgo de contraer FR posterior a una infección por EGA es 5 veces mayor en un individuo con AHF. Numerosos estudios se han enfocado en analizar los posibles genes que predisponen para FR y aunque se ha observado relación, los estudios han sido contradictorios. La relación genética se ha observado más frecuentemente en alteraciones en los alelos que controlan los diferentes aspectos de la respuesta inmune. La asociación más frecuente descrita ha sido con el alelo HLA-DR7, ubicado en el cromosoma 6 perteneciente al grupo de HLA clase II. Otras relaciones se han visto con factores de la respuesta innata como ficolina 2, lectina fijadora de manosa 2 (MBL2), los receptores similares a toll y con genes productores de citokinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), el factor de crecimiento beta, la interleukina

1 y 10^{6,8}, entre otros. El desarrollo de la corea de Sydenham también parece guardar relación con la teoría del mimetismo molecular, se ha descrito reacción cruzada entre los anticuerpos contra GlcNAc, gangliosidos y receptores de dopamina ubicados en el cerebro. Los anticuerpos y autoanticuerpos monoclonales humanos activan el sistema calcio/calmodulina dependiente de la proteína kinasa II (CaMKII) en las neuronas y reconocen el biomarcador intracelular tubulina, causando inflamación y daño en neuronas que están involucradas en la señalización celular. Una de las funciones de los ganglios basales es la inhibición de impulsos motores; el daño a esta área puede explicar los movimientos inusuales asociados con Corea de Sydenham^{6,8}.

CUADRO CLÍNICO

El período de latencia de la FR tiende a promediar alrededor de 3 semanas después de la infección por EGA⁵. Es importante tener en cuenta, que la infección primaria por el estreptococo tiende a pasar clínicamente desapercibida en una gran mayoría de los pacientes^{5,6}. La presentación más común es la carditis (50 a 70%), seguido por la artritis (35 a 66%) y la corea (10 a 30%)³. La fiebre, aunque común, puede estar ausente o en bajo grado⁶. Es necesario tener

en cuenta, que las presentaciones pueden variar dependiendo de las circunstancias y de la población en cuestión³.

CARDITIS

La incidencia de carditis es mayor en niños menores de 3 años y tiende a reducirse según avanza la edad del paciente⁶. Los signos y síntomas de la misma depende de cuales estructuras cardíacas resultan afectadas, ya sea el endocardio, pericardio o el miocardio. Por ejemplo, un murmullo de novo, podría ser indicativo de endocarditis, frote pericárdico de pericarditis, insuficiencia cardíaca o cardiomegalia asociado a una miocarditis^{5,6}. Actualmente, los cambios sugestivos de valvulitis aórtica o mitral en la ecocardiografía son considerados como criterio mayor en el diagnóstico de FR. Esto ha creado el concepto de carditis subclínica, o aquella carditis que presenta cambios ecocardiográficos, pero no alteraciones auscultatorias evidenciables para el clínico³. La lesión valvular es distintiva de la carditis reumática⁵, tanto así que la ausencia de valvulitis en presencia de miocarditis, hace dudar del diagnóstico de cardiopatía reumática⁶. La válvula mitral es la que con más frecuencia resulta afectada y en menor proporción la válvula aórtica, seguido por

la tricúspide y pulmonar^{4,5,6}. Antes de que la estenosis sea evidenciable, es más frecuente un periodo de insuficiencia valvular. Se han documentado casos con valvulopatía aórtica aislada. Dentro de los cambios electrocardiográficos en la miocarditis, se encuentran bloqueos atrioventriculares, generalmente de primer grado, en su mayoría asintomáticos^{5,6}.

ARTRITIS

La artritis es poliarticular, migratoria, asimétrica y presenta predilección por los miembros inferiores y articulaciones grandes (en orden de frecuencia: rodillas, tobillos, caderas) antes de manifestarse en miembros superiores^{3,5,6}. La monoartritis aséptica ha sido reportada, considerándose un criterio mayor en países con alta incidencia^{3,5}. La artropatía de Jaccoud (o artropatía crónica post FR); es una manifestación rara que se caracteriza por la deformidad de los dedos de la mano o el pie⁶. El dolor es intenso, tiende a durar por 3 semanas, siendo más álgido durante la primera semana y presentando una rápida respuesta a la administración de antiinflamatorios^{3,5,6}. El hecho que no responda a los mismos (salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos, AINES) después de 48 horas de tratamiento hace

dudar acerca del diagnóstico de fiebre reumática. No obstante, se debe limitar el uso de estos cuando se sospecha de fiebre reumática, ya que si se utiliza en las fases iniciales de la evolución natural (antes de que aparezca la fiebre o la poliartritis migratoria), dificulta el diagnóstico. Debe considerarse entonces el uso de analgésicos alternativos^{5,6}. La poliartralgia se puede considerar como un diagnóstico mayor en lugares de alta incidencia, solo luego de excluir otras causas más probables³. El diagnóstico de artritis reactiva postestreptocócica se debe evitar en países de alta incidencia de FR, por el riesgo que representa para el paciente el subdiagnóstico de la misma^{5,6}.

COREA

La corea de Sydenham es más común en mujeres y posee un periodo de latencia más prolongado que la carditis o la artritis⁶. Estos movimientos involuntarios tienden a afectar con mayor frecuencia la cabeza y las extremidades superiores, pudiendo ser tanto generalizados como unilaterales. La corea es autolimitada, con tendencia a resolver en las primeras 6 semanas del todo⁵. No obstante esta puede durar entre 2 semanas a 2 años⁶. Otras causas de corea deberán descartarse antes de ser atribuidas a la FR³.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Las manifestaciones cutáneas son raras (alrededor del 5% de los casos) y abarcan principalmente dos entidades; el eritema marginal y los nódulos subcutáneos⁶. El eritema marginal se presenta en brazos o tronco pero tiende a respetar la cara. Es un rash evanescente, rosado, no prurítico, con un borde irregular con piel de aspecto sano en el centro. Los nódulos subcutáneos tienden a asemejar a los de la artritis reumatoide, son masas indoloras móviles y pequeñas (menores a 2cm), no adheridas a planos profundos. Son manifestaciones tardías de la enfermedad y tienden a relacionarse con gran frecuencia a carditis^{3,5,6}.

OTRAS MANIFESTACIONES

Otras manifestaciones pueden ser: fiebre, tiende a ser elevada (mayor a 39 grados)^{3,5}, dolor abdominal severo que puede confundirse con apendicitis^{3,5}. Epixtasis^{3,5}. PANDAS (del inglés Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection o en español, desórdenes neuropsiquiátricos pediátricos asociados a infecciones estreptocócicas) que vincula una serie de trastornos obsesivos

compulsivos y tics, posteriores a infecciones estreptocócicas. No obstante están entidad clínica ha sido cuestionada por falta de evidencia que la soporte, y en la actualidad se recomienda no realizar este diagnóstico en lugares con alta incidencia de FR, favoreciéndose el diagnóstico de este ultimo^{5,6}. Alteraciones de laboratorio incluyen elevación de proteína c reactiva (PCR) y velocidad de eritrosedimentación (VES) y ligera leucocitosis, que puede estar asociada a anemia^{3,5}.

DIAGNÓSTICO

No existe actualmente una prueba, examen o laboratorio que confirme la presencia de FR. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y los criterios de Jones modificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el contexto de una infección previa por un EGA^{5,6}. El diagnóstico en lugares de baja incidencia (aquellos lugares en donde la incidencia es menor a 2 casos por cada 100 000 niños en edad escolar o menor a 1 por cada 1000 habitantes³) es sugerido cuando se cumplen dos criterios mayores (carditis (clínica o subclínica), poliartritis, corea, eritema marginal, nódulos subcutáneos) o un criterio mayor y uno menor (fiebre, poliartralgia, elevación del VES/PCR/aumento del recuento leucocitario, prolongación del

PR)⁶. Mientras que la infección previa estreptocócica se respalda por la presencia de un cultivo faríngeo positivo, por la elevación de estreptolisina O o por otro anticuerpo estreptococico como la anti-deoxyribonucleasa B. Son indicativos de infección previa por EGA la fiebre escarlatina reciente o una prueba de antígeno rápida positiva para estreptococo del grupo A^{3,5,6}. En aquellos lugares con alta incidencia, se incluirán la poliartralgia, monoartritis como criterios mayores y la monoartralgia como criterios menores³. Es importante recalcar la preocupación de ciertos grupos de estudio acerca del cumplimiento estricto de los criterios de Jones, por el miedo a pasar por alto el diagnóstico en regiones endémicas. La OMS recomienda en pacientes con enfermedad previa, a ser catalogados como FR recurrente, si se presenta con criterios menores y evidencia de una infección estreptocócica.^{3,5} Los estudios recomendados en caso de posible FR aguda son recuentos leucocitarios, VES, PCR, hemocultivos si hay fiebre, electrocardiograma y cardiografía, frotis, cultivo faríngeo y serología antiestreptocócica.^{5,6}

TRATAMIENTO

El tratamiento es principalmente sintomático, se deberá mantener

vigilancia constante sobre el paciente para asegurar el diagnóstico y se emplearan medidas preventivas y de profilaxis secundaria⁵. Se darán antibióticos a cualquier paciente con el fin de tratar la infección desencadenante por estreptococo. La penicilina sigue siendo el fármaco de elección, ya sea en forma de amoxacilina (50 mg/kg, máximo 1gr/día, por 10 días) o unidosis IM de penicilina G benzatínica a razón de 1.2 millones adultos y la mitad para niños que pesen menos de 27 kg^{2,5,6}. Para tratar la artritis, artralgia y fiebre el ácido acetilsalicílico es el fármaco de elección, a razón de 4 a 8 gr/día en adultos y 80 a 100 mg/kg/día en niños. La dosis se vigilará y se reducirá en respuesta a la tolerancia del paciente. Se dará en dosis fraccionadas las primeras 2 semanas o hasta eliminación de la sintomatología aguda, después de la cual se dará durante 2 a 4 semanas más en dosis reducidas (60 a 70 mg/kg/día)⁵. El uso de glucocorticoides para el tratamiento de la carditis que produzca insuficiencia cardíaca, actualmente es controvertido, ya que no se ha logrado evidenciar beneficio alguno. Por lo que el clínico deberá valorar el uso del mismo y contraponerlo al riesgo de posibles efectos adversos⁵. El manejo de la valvulopatía reumática es principalmente quirúrgica⁴. El reposo actualmente

se recomienda en casos de artritis, atralgia o insuficiencia cardíaca y una vez controlados los síntomas, el paciente podrá retomar el movimiento según tolere.

Los fármacos no alteran la evolución natural de la corea. En casos graves se podrá emplear el uso de carbamazepina o valproato, intentando evitar el uso de haloperidol⁵.

PREVENCIÓN Y PROFILAXIS

La prevención primordial comprende la eliminación de los factores de riesgo para la adquisición de una infección estreptocócica, como los son la higiene, evitar el hacinamiento y el mejoramiento del acceso a los servicios médicos^{2,4,3,5,6}. La prevención primaria consiste en la eliminación del agente causal, lo cual es feasible pero difícil de cumplir, por la necesidad de captar e identificar adecuadamente cada faringitis estreptocócica⁴. La antibiotiocaterapia iniciada en los primeros 9 días de una faringitis estreptocócica previene la FR⁸. Se espera conseguir una vacuna efectiva en las próximas dos décadas^{3,9}. La prevención secundaria comprende la adecuada captación y control de las reincidencias de FR, ya que estos pacientes poseen un riesgo mayor que la población general de volver a presentar

una recurrencia^{4,5}. El antibiótico de elección es la penicilina G benzatínica (1.2 millones de unidades o 600 000 unidades en personas que pesen menos de 27 kg) cada 4 semanas, dosis que se puede dar hasta cada 2 semanas en pacientes con un riesgo elevado. Alternativas son penicilina V para administración oral y eritromicina en casos de alergia^{5,8}. La duración de la misma debe ser personalizada, dependiendo de los factores de riesgo asociados, la duración del mismo puede llegar a ser 5 a 10 años o de por vida en pacientes con cardiopatía valvular persistente⁶. La antibioticoterapia no reduce el daño inicial, pero reduce aquel producido por las recurrencias⁴. En aquellos casos en los que haya inseguridad en el diagnóstico, se podrá ofrecer profilaxis secundaria por 12 meses, seguido por reevaluaciones periódicas³. La prevención terciaria trata las complicaciones una vez instaurada la cardiopatía reumática, que comprenden el tratamiento para la insuficiencia cardíaca, cirugía valvular y anticoagulación².

RESUMEN

La Fiebre reumática (FR) es

el principal determinante de enfermedad cardíaca adquirida en el mundo, aunque su incidencia está en declive en Estados Unidos y Europa desde la mitad del siglo veinte, sigue siendo una causa mayor de morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo. Nuevos estudios señalan una prevalencia mayor con exámenes ecocardiográficos, que aquellos que se realizan por medios clínicos. La FR es una enfermedad relacionada a la pobreza, en la que la mayoría de las muertes son prevenibles.

Abreviaturas: AHF: Antecedentes heredofamiliares, CR: Cardiopatía Reumática,
EGA: Estreptococo del Grupo A,
FR: Fiebre Reumática

BIBLIOGRAFÍA

1. Bisno AL., Steven DL. Streptococcal Infections of the Skin. *N Engl J Med* 1996; 334:240-44.
2. Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. *N Engl J Med* 2007; 357:439-441.
3. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, Remenyi B, Taubert KA, Bolger AF, Beerman L, Mayosi BM, Beaton A, Pandian NG, Kaplan EL; on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1806-1818.
4. Kumar RK., Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: The last 50 years. *IJMR* 2013; 137:643-658.
5. Longo D. et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Fiebre Reumática Aguda. 2012. Edición 18, Vol 2, Capítulo 322: 2752-2757.
6. Mann D. et al. Braunwald's Heart Disease. Rheumatic Fever. 2015. 10th Edition, Vol 2, Chapter 83: 1834-1842.
7. Marijon E., Ou P., Celermajer DS., et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease Detected by Echocardiographic Screening. *N Engl J Med* 2007; 357:470-476
8. Seckeler MD., Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical Epidemiology* PMC 2011; 3:67-84.
9. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, Dale JB, Tanz RR. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clin Infect Dis* 2006;42:441-448.
10. Steer AC. Historical Aspects of Rheumatic Fever. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2015; 51:21-27.