

# Fiebre reumática y artritis reactiva post-estreptocócica

J. Antón López\*, J. Mosquera Angarita\*\*

\*Sección de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Profesor Asociado. Universitat de Barcelona.

\*\*Sección de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu



## Resumen

La fiebre reumática aguda es causada por un proceso inflamatorio secundario a la infección por el *Streptococcus pyogenes*  $\beta$ -hemolítico del grupo A. Esta inflamación puede afectar a las articulaciones, cerebro, vasos sanguíneos y corazón. La afectación del corazón y, en especial, de las válvulas cardíacas marca el pronóstico a largo plazo de estos pacientes y es causa de la enfermedad reumática cardíaca. La fiebre reumática aguda, que fue un importante problema de salud hasta la aparición de los antibióticos, continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo; además, últimamente se ha observado un incremento en nuestro medio. Su diagnóstico se fundamenta en los criterios modificados de Jones y los criterios de la OMS. El tratamiento se basa en la administración de antibióticos para el control de la infección estreptocócica, AINES, en especial aspirina y, en algunas ocasiones, corticoides. Es muy importante la profilaxis secundaria; es decir, la prevención de los ataques recurrentes en pacientes con antecedentes de fiebre reumática aguda, que consiste en la administración periódica de penicilina intramuscular para evitar la progresión de la enfermedad cardíaca reumática.

## Abstract

Acute rheumatic fever is caused by an inflammatory condition secondary to infection by Group A beta-hemolytic *Streptococcus pyogenes*. This inflammation can affect the joints, brain, blood vessels and heart. The affect on the heart, and especially of the heart valves, marks the long term prognosis of these patients and is a cause of rheumatic heart disease. Acute rheumatic fever, which was an important health program until antibiotics appeared, continues to be an important cause of morbidity and mortality in developing countries. Furthermore, an increase has recently been observed in our setting. Its diagnosis is based on the modified criteria of Jones and the WHO criteria. Treatment is based on the administration of antibiotics for the control of streptococcal infections, NSAID, especially aspirin, and sometimes corticosteroids. Secondary prophylaxis is very important, that is, the prevention of recurrent attacks in patients with a history of acute rheumatic fever. The prophylaxis consists in the periodic administration of intramuscular penicillin to avoid progression of rheumatic heart disease.

**Palabras clave:** Fiebre reumática; Enfermedad cardíaca reumática; Estreptococo; Criterios de Jones.

**Key words:** Rheumatic fever; Rheumatic heart disease; Streptococcus; Jones Criteria.

*Pediatr Integral* 2017; XXI (3): 196–206

## Introducción

La fiebre reumática aguda, causada por la respuesta inmune frente al estreptococo, continúa siendo un problema de salud a nivel mundial.

La fiebre reumática aguda (FRA) es una enfermedad caracterizada por un proceso inflamatorio que afecta a diferentes órganos del cuerpo. Es una de las pocas enfermedades reumáticas cuyo agente causal ha sido identificado,

el *Streptococcus pyogenes*  $\beta$ -hemolítico del grupo A. Los individuos susceptibles presentan una respuesta inmunológica exagerada frente a este agente infeccioso y desarrollan una enfermedad inflamatoria que puede afectar al corazón, articulaciones, cerebro, vasos sanguíneos y tejido subcutáneo. Aunque el proceso agudo causa una considerable morbilidad y cierta mortalidad, la mayor implicación clínica deriva de la lesión a largo plazo por la enfermedad cardíaca reumática

(ECR) y, en concreto, por la afectación de las válvulas cardíacas. Con la extensión del acceso a los tratamientos antibióticos en los países desarrollados, la incidencia de esta enfermedad descendió significativamente; no obstante, hay que tener en cuenta que la fiebre reumática continúa siendo un problema de salud pública de primer orden en países pobres y en vías de desarrollo y que, en los últimos años, se ha producido un aumento de su incidencia en los países desarrollados.

## Epidemiología

**Un 60% de los individuos que presentan una fiebre reumática aguda desarrollarán una enfermedad cardíaca reumática.**

Según datos del año 2010, aproximadamente 34,2 millones de personas presentaban ECR, y se atribuían 345.110 muertes al año y 10,1 millones de años de discapacidad ajustados perdidos por causa de la fiebre reumática, siendo el más importante determinante cardiovascular en este aspecto para población entre 10 y 14 años. Se considera la novena causa de mortalidad relacionada con infección en humanos y es aún, hoy día, la cardiopatía prevenible más frecuente en la infancia.

Estudios mediante ecocardiografías seriadas han mostrado una incidencia de ECR del 2-3% en niños de edad escolar de Camboya y Mozambique. Así mismo, un 89,5% de los problemas cardíacos asociados con el embarazo y hasta un 1/3 de las necropsias de madres egipcias muertas en el momento del parto, mostraban signos de afectación a largo plazo debida a la FRA.

La incidencia en algunos países en desarrollo, es superior a 50 por 100.000 niños, habiéndose observado, en la actualidad, la incidencia más alta en algunos indígenas de Australia y Nueva Zelanda. En cambio, entre la población no aborigen de Nueva Zelanda, las cifras son inferiores a 10 por 100.000 niños, siendo estos datos, del año 2000, de los más recientes en poblaciones industrializadas; ya que, muchos de los estudios en estas poblaciones se realizaron en los años 60 y 70.

La prevalencia de ECR en niños de 5 a 14 años es más alta en el África subsahariana (5,7 por 1.000), las poblaciones indígenas del Pacífico y de Australia y Nueva Zelanda (3,5 por 1.000), Asia central y del sur (2,2 por 1.000); mientras que, en los países desarrollados cae a 0,5 por 1.000. Se ha notado una asociación entre la inequidad social y la prevalencia de ECR, y se han descrito al hacinamiento, pobre higiene y acceso limitado al servicio de salud como determinantes principales.

La FRA es una enfermedad rara entre los niños más pequeños, solo el 5% de los episodios se presentan en menores de 5 años, siendo prácticamente desconocida en menores de 2 años. Los primeros epi-

sodios de FRA se producen justo antes de la adolescencia, y disminuyen al final de la segunda década de la vida, haciéndose de nuevo muy raros en mayores de 35 años. La ECR tiene un pico de incidencia entre los 25-34 años, reflejando episodios de FRA en años previos.

Existen diferencias entre grupos raciales y étnicos; así, por ejemplo, en Nueva Zelanda, es más frecuente entre los maoríes que entre la población no-maorí de similar estado socioeconómico y, en Estados Unidos, se ha descrito como más prevalente entre los afro-americanos e hispanos que entre la población caucásica.

No parece haber diferencias entre hombres y mujeres, pero algunos estudios han sugerido una mayor incidencia de ECR y corea de Sydenham en mujeres, aunque no está claro si estos datos se relacionan con una susceptibilidad innata, por una mayor exposición al estreptococo del grupo A por estar las mujeres más implicadas en el cuidado de los niños, o por tener estas un acceso médico más limitado que los hombres en algunas culturas y sociedades<sup>(1-8)</sup>.

## Patogénesis

**En individuos genéticamente predispuestos, la infección estreptocócica desencadena una respuesta inmune causante de la lesión en corazón, vasos, articulaciones y cerebro.**

La FRA es una complicación de la faringoamigdalitis causada por el estreptococo del grupo A (EGA), aunque solo un 0,3-3% de las personas previamente sanas expuestas a la infección desarrollarán una FRA. Existen factores dependientes de las características del microorganismo (agente etiológico), del individuo (predisposición genética) y de la respuesta inmune.

### Agente etiológico

El estreptococo  $\beta$  hemolítico se divide según Lancefield en 20 serotipos diferentes (A a H y K a V), basándose en las diferencias inmunoquímicas de los polisacáridos de su pared celular. El EGA es el patógeno bacteriano más frecuentemente asociado con la faringoamigdalitis y el único miembro de este grupo de estreptococos que puede iniciar una FRA. Otros agentes infec-

ciosos, como los virus Coxsackie B, el virus del sarampión y, recientemente, el virus del herpes simple tipo I, han sido implicados como agentes causales o como cofactores. No obstante, ninguno ha sido confirmado.

Históricamente, se habían postulado tres posibles vías patogénicas por las cuales el estreptococo podía explicar la FRA:

1. Infección directa.
2. Efecto de una toxina estreptocócica (principalmente, estreptolisina O).
3. Efecto de un mimetismo antigénico asociado o no a una respuesta inmune alterada.

Esta última hipótesis es la más sólida, considerándose en la actualidad que la FRA es una enfermedad autoinmune y probablemente, en parte, resultado de la producción de anticuerpos autorreactivos frente a epítomos bacterianos específicos en un huésped susceptible.

La membrana del estreptococo está compuesta por lipoproteínas, uno de cuyos componentes fundamentales es un peptidoglicano; integrado en él, está un polisacárido que determina la especificidad del serogrupo y que parece compartir ciertos determinantes antigénicos con un glicopéptido presente en el tejido de la válvula mitral. Finalmente, atravesando la pared celular y extendiéndose al exterior se encuentra la proteína M, una proteína con una estructura  $\alpha$  helicoidal con un extremo carboxi-terminal anclado en la pared celular y un extremo aminoterminal hipervariable que le confiere al EGA su especificidad antigénica. La importancia patogénica de la proteína M se apoya en datos que indican que varios epítomos de esta proteína presentan antigénicamente reactividad cruzada con el miocardio humano, miosina y el tejido cerebral, lo que lleva a la inflamación. También, se conoce que producen efectos anti fagocitosis, facilitan la supervivencia del EGA en los neutrófilos en tejidos y fluidos humanos y que inducen una formación pronunciada de anticuerpos<sup>(2-3)</sup>.

Datos epidemiológicos asociando brotes de faringoamigdalitis causados por un limitado número de serotipos M y seguidos por brotes de FRA, llevaron a describir ciertos serotipos M como reumatogénicos (subtipos del gen emm que codifica para la proteína M 1, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 24, 27, 29, 30,

32 y 41); no obstante, otros datos epidemiológicos han mostrado cómo serotipos M clásicamente reumatogénicos no están presentes en ciertas comunidades con cifras altas de FRA y ECR<sup>(3,8)</sup>.

Se han hecho otros intentos para diferenciar entre cepas reumatogénicas y no reumatogénicas; así, por ejemplo, estudios en países desarrollados diferenciaron las cepas de EGA encontradas en la faringe de aquellas encontradas en la piel, clasificando *in vitro* en dos grupos antigénicos, clases I y II. Asociándose preferentemente las cepas clase I con la FRA, y la clase II con la glomerulonefritis postestreptocócica. No obstante, otros estudios en poblaciones tropicales y subtropicales no mostraron una asociación definitiva ni con la clase ni tan siquiera con el sitio de infección. Así, en algunas comunidades, serían las lesiones cutáneas estreptocócicas y no la faringoamigdalitis por EGA las responsables de la FRA. La "reumatogenicidad" de cada cepa parece ser variable, dependiendo del diseño del estudio, año de investigación, estación del año, país, edad y género del paciente<sup>(3)</sup>.

En la patogénesis de la artritis, el componente celular del EGA que se ha implicado es el hialurónico y la N-acetil-glucosamina de la cápsula; mientras que, en la afectación de los ganglios de la base (caudado y putamen), se ha implicado un fenómeno de mimetismo molecular con las lipoproteínas del protoplasma del EGA, reactividad cruzada entre las células de la superficie neuronal y los epítomos de N-acetil glucosamina y lisogangliósido, y los receptores de dopamina<sup>(2,5,9,10)</sup>.

### Predisposición genética

La búsqueda de marcadores genéticos ha mostrado cómo algunos antígenos asociados a los leucocitos humanos (HLA, *human leukocyte-associated antigen*) de clase II son más frecuentes en algunas poblaciones. Las moléculas HLA de clase II participan en la presentación de antígenos al receptor de las células T y, por lo tanto, en el desencadenamiento de las respuestas inmunes celular y humoral. Entre los alelos HLA de clase II descritos, el HLA-DR7 está entre los más consistentemente asociados con la ECR. La asociación de DR7 con diferentes alelos DQ-B o DQ-A parece implicada en el

desarrollo de múltiples lesiones valvulares o la regurgitación mitral en estos pacientes. No obstante, hay que tener en cuenta que las asociaciones de HLA con aparente susceptibilidad o protección frente a la FRA y la ECR se han mostrado variables dependiendo de las poblaciones sujetas a estudio; aun así, más de 30 alelos de genes HLA clase II se han visto relacionados con cardiopatía reumática.

Otras asociaciones se han descrito, como: la correlación con aquellos genotipos que expresan niveles circulantes aumentados de MBL (*mannose-binding lectin*), los polimorfismos del gen TGF- $\beta$ 1 (*transforming growth factor- $\beta$ 1*), TNF (*tumoral necrosis factor*), los polimorfismos de genes de inmunoglobulinas o los aloantígenos de células B (concretamente, el D8/17)<sup>(2,11)</sup>.

### Respuesta inmune

La respuesta inmunológica inflamatoria que causa la FRA no se conoce aún por completo, pero parece desencadenada por la similitud molecular entre epítomos del EGA y algunos tejidos humanos (miocardio, tejido sinovial y ganglios basales) en individuos susceptibles. El mimetismo molecular dirige la respuesta inmunológica y los anticuerpos reactivos activan el proceso inflamatorio en los tejidos. Parece también haber una hiperrespuesta en algunos pacientes, asociado con una función alterada de linfocitos T efectores y colaboradores.

No está del todo claro, si la afectación valvular inicial es debida a una lesión inmunológica mediada por células o por anticuerpos anti-estreptocócicos. No obstante, una vez activado el endotelio valvular, la válvula es infiltrada por las células T, que reconocerían la proteína M del EGA, la miosina cardíaca, así como otras proteínas del tejido valvular.

El parecido estructural e inmunológico entre la proteína M y la miosina es fundamental para la aparición de la carditis reumática. Durante el habitual recambio celular del tejido cardíaco, las células T se sensibilizarían frente a la miosina, que normalmente está protegida frente a la respuesta inmune al ser intracelular. No obstante, la miosina no está presente en las válvulas cardíacas, lugar preferente de afectación para

la ECR; por lo que, se considera que podrían ser otras proteínas, como: laminina, vimentina, tropomiosina o queratina, las que serían reconocidas por las células T dirigidas contra la miosina y la proteína M. Los linfocitos T CD4+ serían los principales efectores causantes de la lesión en el tejido cardíaco, acentuándose la respuesta inmune por la liberación de citoquinas proinflamatorias, como el TNF $\alpha$  y el interferón  $\beta$ , IL - 6 y 8<sup>(6,11,12)</sup>.

De manera resumida, parece que se producen anticuerpos durante la fase aguda de la infección contra el antígeno del carbohidrato de N-acetilglucosamina, laminina y proteína M. Estos anticuerpos reactivos inician la enfermedad reaccionando contra algunas proteínas cardíacas y el epitelio de las válvulas cardíacas, desencadenando una cascada inflamatoria inicialmente mediante la activación de VCAM 1, permitiendo a los linfocitos T específicos dirigidos contra los epítomos comunes a la miosina cardíaca y la proteína M entrar al tejido, favorecer la migración de monocitos y macrófagos, desencadenando la formación de los cuerpos de Aschoff. Se crea entonces un ambiente proinflamatorio que, en individuos genéticamente predispuestos, rompe el balance existente. Se trata de una respuesta Th1 que induce cicatrización de la válvula. Este tejido cicatricial es susceptible de neovascularización, favoreciendo la progresión y la deformidad irreversible de la válvula, cuerdas tendinosas y disfunción cardíaca. La exposición repetida a EGA parece llevar a modificaciones postranscripcionales que llevan a formación de neoantígenos cardíacos y al fenómeno de diseminación de epítomos, que perpetúa la inflamación y el daño cardíaco<sup>(2,6,11,12)</sup>.

### Anatomía patológica

**Los cuerpos de Aschoff son lesiones características de la carditis en los pacientes con fiebre reumática aguda.**

La inflamación que se produce en la FRA es el resultado de una vasculitis difusa que afecta los vasos más pequeños y que se caracteriza por la proliferación de células endoteliales. El proceso de vasculitis se refleja en el eritema marginado, y la inflamación del colágeno se observa

en la artritis, valvulitis y pericarditis. La sinovitis de la FRA se caracteriza por un infiltrado de células mononucleares con degeneración fibrinoide, respetándose el cartílago. La anatomía patológica de la carditis muestra una inflamación, reacción exudativa y proliferativa que se caracteriza por cambios edematosos seguidos por un infiltrado de linfocitos, preferentemente CD4, células plasmáticas y algunos granulocitos. Posteriormente, se forman los cuerpos de Aschoff, que son patognomónicos de la carditis reumática y que se observan en cualquier zona del miocardio, pero no en otros tejidos. Estos cuerpos de Aschoff consisten en un infiltrado perivascular de células grandes con núcleos polimorfos y citoplasma basófilo situados en rosetón alrededor de un centro avascular fibrinoide. El edema tisular y los infiltrados celulares caracterizan la afectación valvular, que puede afectar el borde de las valvas y las cuerdas tendinosas. La inflamación persistente causa la fibrosis y la calcificación de las válvulas ocasionando una estenosis.

En la corea de Sydenham, se afectan los ganglios basales, donde se ha visto infiltración celular y pérdida neuronal.

## Clínica

**Según el aforismo médico, la fiebre reumática aguda "lame las articulaciones y muerde el corazón". Así la artritis, que es típicamente migratoria y afecta a grandes articulaciones, es muy dolorosa, pero no deja secuelas; mientras que, la afectación cardíaca, a pesar de su poca expresividad clínica inicial, puede causar una lesión valvular crónica.**

Las principales manifestaciones clínicas se incluyen entre los Criterios de Jones. Los mayores son: artritis, carditis, corea de Sydenham, eritema marginado y nódulos subcutáneos; y los menores son: artralgiás, fiebre, aumento de los reactantes de fase aguda e intervalo PR alargado. No obstante, hay que tener en cuenta que estos criterios son solo una guía diagnóstica. Existen excepciones en el escenario de corea de Sydenham, carditis altamente sugestiva o indolente que no requerirán cumplir todos los criterios el diagnóstico. Por último, recordar que están concebidos para el primer episodio; por ende, los criterios no tienen el mismo rendimiento para el diagnóstico de recurrencias de la enfermedad.

## Artritis

La artritis está presente en un 70% de los pacientes. Es la más común de las manifestaciones mayores, pero es poco específica, pues está presente en muchas otras enfermedades reumáticas, siendo una causa frecuente de diagnósticos erróneos. La artritis de la FRA presenta, no obstante, una serie de características que permiten ayudar a su diferenciación.

La artritis afecta principalmente a grandes articulaciones (rodillas, tobillos, muñecas, codos); mientras que, las articulaciones pequeñas periféricas o el esqueleto axial se afectan muy raramente. La artritis es característicamente migratoria y aditiva, inicialmente es una monoartritis que se hace poliarticular; a pesar de que, recientemente, se ha descrito la monoartritis persistente asociada a la FRA. Para la nueva revisión de los criterios, la monoartritis puede considerarse un criterio mayor en poblaciones de alto riesgo, así como la poliartalgia podrá ser considerada criterio mayor en determinados escenarios y tras exclusión de otras causas más frecuentes.

Los síntomas en una articulación pueden desaparecer en unas horas para aparecer en otra articulación, con una duración total aproximada de 4 semanas. Los signos clásicos de tumefacción, eritema, calor y dolor están presentes, siendo el dolor el más importante, está presente en reposo y aumenta con los movimientos. Clásicamente, se ha descrito una rápida respuesta a los salicilatos<sup>(2,4,13)</sup>.

## Carditis

La afectación cardíaca aparece en alrededor del 50% de los pacientes, hasta en el 70%, si se utiliza la ecocardiografía, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad. La carditis aparece unas 3 semanas después de la infección por el EGA, usualmente aparece junto con otros signos, como la artritis. Si no está presente al inicio de la artritis, suele aparecer al cabo de una semana de esta. La capa más frecuentemente afectada es el endocardio (valvulitis), aunque también se puede afectar el pericardio y, en menor grado, el miocardio (si bien, la afectación de este es más discutida). Se ha descrito en menos del 5% una pancarditis, afectación de todas las capas cardíacas, complicación con mal pronóstico.

Se desconoce exactamente cuáles son los factores que determinan la progresión de FRA a ECR, pero están probablemente relacionados con: la severidad de la carditis inicial, magnitud de la respuesta inmunológica del sujeto, episodios recurrentes de fiebre reumática, éxito de las pautas profilácticas de penicilina y factores hemodinámicos locales, que podrían perpetuar la lesión valvular<sup>(14)</sup>.

La endocarditis, que está siempre presente, afecta principalmente al tejido valvular y puede causar una insuficiencia valvular. La válvula mitral es la que se afecta con más frecuencia, un 65% de los pacientes presentan afectación aislada de la válvula mitral. La válvula aórtica se afecta de manera aislada en un 6%. Un 29% de pacientes presentan afectación simultánea mitral y aórtica. La afectación de las válvulas pulmonar y tricúspide es muy poco frecuente. En fases crónicas de la ECR, pueden aparecer estenosis de las válvulas mitral y aórtica. La mayoría de los pacientes con afectación valvular se presentan inicialmente con insuficiencia mitral de severidad variable, aquellos con afectación severa suelen permanecer afectados y algunos desencadenan estenosis valvular por fusión de comisuras, engrosamiento de las valvas y enfermedad subvalvular<sup>(2,5,14)</sup>.

El soplo de insuficiencia mitral es de alta frecuencia, suave, holosistólico y de predominio apical, irradiando a la axila izquierda. En casos de insuficiencia mitral severa, se puede oír el soplo de Carey-Coombs, un soplo protodiasistólico mitral, de baja frecuencia, que es un signo de la estenosis mitral relativa funcional por hiperflujo diastólico. El soplo de insuficiencia aórtica es de alta frecuencia, diastólico y se oye mejor con el diafragma del estetoscopio sobre el tercer espacio intercostal izquierdo (foco de Erb o segundo foco aórtico). En casos de insuficiencia aórtica leve, el soplo es apenas perceptible; mientras que, en casos de insuficiencia aórtica severa, es fuerte y puede acompañarse de un frémito diastólico.

La miocarditis se produce en una primera fase de la afectación cardíaca. Clínicamente, se puede observar taquicardia en reposo en un paciente afebril, bloqueo cardíaco, arritmias, y un intervalo PR alargado en el electrocardiograma. Un 5% de los pacientes pueden presentar un fallo cardíaco agudo



asociado a la FRA, secundario a una miocarditis o una insuficiencia valvular.

Existe controversia sobre si la afectación cardíaca subclínica, detección de lesiones valvulares típicas por ecocardiografía, pero sin la presencia de soplos cardíacos de insuficiencia mitral o aórtica a la exploración, debería ser incluida o no como un criterio diagnóstico. En algunos estudios de pacientes con detección accidental de afectación valvular sugestiva de ECR, se ha hecho seguimiento sin haber recibido tratamiento, encontrando regresión o disminución de la afectación valvular hasta en el 33%, estabilidad de las lesiones hasta en el 68%, deterioro de las lesiones hasta en el 8% y, también, se ha encontrado que algunos pacientes detectados ecocardiográficamente, finalmente tuvieron una afectación clínica<sup>(6,15)</sup>.

Los Criterios de Jones actualizados incluyen la afectación subclínica dentro del criterio de afectación cardíaca. El comité de la OMS reconoce que la ecocardiografía puede ser usada para el diagnóstico de la carditis reumática subclínica aguda y la carditis reumática crónica silente y que, por tanto, estas lesiones deben ser tratadas como una ECR.

En 2012, se publicaron las guías basadas en la evidencia de la *World Heart Federation* (WHF), con los criterios para el diagnóstico ecocardiográfico de la ECR. Definieron 3 categorías para los menores de 20 años: ECR definida, ECR dudosa y normal, con 4 subcategorías para la ECR definida y 3 para la ECR dudosa. Se definieron también unos criterios para la regurgitación mitral y aórtica patológicas. Por otra parte, se definieron también unos criterios ecocardiográficos definitivos para mayores de 20 años<sup>(16,17)</sup>.

En la última revisión de la AHA (*American Heart Association*), a manera de recomendación, se ha postulado<sup>(4)</sup>:

- Realizar ecocardiografía con doppler en todos los casos de fiebre reumática aguda sospechada o confirmada (clase I, grado de evidencia B).
- Considerar realizar ecocardiografía doppler seriada en cualquier paciente con diagnóstico o sospecha de FRA, incluso sin haber documentado carditis al diagnóstico (clase IIa, grado de evidencia C).
- Realizar ecocardiografía doppler para valorar presencia de carditis en ausencia de hallazgos auscultato-

rios, particularmente en poblaciones de moderado y alto riesgo (clase I, grado de evidencia B).

- Los hallazgos de ecocardiografía no consistentes con carditis deben excluir el diagnóstico en pacientes con soplo en los que se había sospechado carditis reumática (clase I, grado de evidencia B).

### Corea de Sydenham

Se observa en un 15% de los pacientes. El periodo de latencia entre la infección por EGA y el inicio de los síntomas es más largo que con las otras manifestaciones de la FRA y suele aparecer entre los 2-4 meses (1-6 meses); si bien, se han descrito casos hasta 12 meses después de la infección. Los síntomas se resuelven espontáneamente en 2 o 3 semanas; si bien, algunos casos pueden persistir por meses e incluso años.

La corea se caracteriza por unos movimientos involuntarios, sin propósito, arrítmicos y clónicos, y que normalmente son simétricos y sin coordinación muscular. Estos movimientos son más frecuentes en la cara, tronco y extremidades distales, y desaparecen durante el sueño. Puede observarse: hipotonía, alteración de la marcha, incoordinación, pérdida del control motor fino, muecas faciales o fasciculaciones de la lengua (signo de la lengua de gusanos). Otros signos que pueden observarse son: el pronador (la extensión de las manos por encima de la cabeza lleva a la pronación de la mano), el signo del ordeñador (al pedir que se aprieten los dedos del examinador se notan contracciones irregulares de los músculos de las manos) o el de la cuchara (al pedir que se extiendan las manos anteriormente se hiperextienden los dedos). El habla se puede ver afectada, con disartria, habla explosiva, paradas bruscas y cambios de tono. También, pueden observarse cambios de carácter, incapacidad para concentrarse y labilidad emotiva<sup>(4,13)</sup>.

### Eritema marginado

Se observa en menos del 2-6% de los pacientes. Se caracteriza por la presencia de un exantema macular no pruriginoso con un borde serpiginoso eritematoso, que se exacerba con el calor. Las lesiones tienen un diámetro de 0,4 cm y se localizan habitualmente en el tronco y la parte proximal de las extremidades<sup>(4,13)</sup>.

### Nódulos subcutáneos

En la actualidad, se observan en menos del 1-5% de los pacientes. Eran más frecuentes en pacientes que desarrollaban una ECR y eran un signo de severidad de la afectación de esta. Se localizan en las zonas de extensión de las articulaciones, sobre las prominencias óseas y las vainas de los tendones, principalmente de codos, rodillas, tobillos, nudillos y, ocasionalmente, en el occipucio y columna vertebral. El tamaño es de 0,5 a 2 cm, la piel por encima es normal, y son duros, no dolorosos, fácilmente movibles y desaparecen en un mes sin dejar secuela. Clínica e histológicamente, se parecen a nódulos reumatoides benignos<sup>(4,13)</sup>.

### Criterios menores

La fiebre se presenta durante la fase aguda de la enfermedad y suele ser de 38,5-40°C, su severidad y duración pueden variar. Las artralgias, dolor articular sin signos objetivables de inflamación, deben diferenciarse de las artritis. El aumento de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva) está presente durante la fase aguda de la enfermedad y es un signo de la inflamación de los tejidos. El intervalo PR alargado es también un criterio menor, y no se correlaciona con la aparición de ECR crónica<sup>(4,13)</sup>.

### Diagnóstico

**El diagnóstico de la fiebre reumática aguda se basa en los criterios modificados de Jones y en los criterios de la OMS.**

En 1944, se propusieron los criterios de Jones que, posteriormente, fueron modificados (1956), revisados en 2 ocasiones (1965 y 1984) y actualizados por la AHA por última vez en 2015 (Tabla I). Cada revisión ha ido aumentando la especificidad, pero disminuyendo la sensibilidad. Esto tiene sentido en países desarrollados, donde la FRA tiene una incidencia muy baja, pero puede no ser aplicable en países con alta incidencia; por lo que, la OMS propuso unos criterios en 2002-2003 que permiten el diagnóstico de FRA recurrente en pacientes con ECR (Tabla II), es por esto que el último esfuerzo de la AHA es incrementar la sensibilidad diagnóstica diferenciando criterios para poblaciones de alta y baja prevalencia<sup>(4)</sup>.

**Tabla I. Criterios de Jones revisados en 2015 para el diagnóstico de fiebre reumática aguda (FRA)**

**Siempre evidencia de infección precedente por EGA**

**Diagnóstico de FRA inicial:** 2 criterios mayores o 1 criterio mayor más 2 criterios menores

**Diagnóstico de FRA recurrente:** 2 criterios mayores o 1 criterio mayor más 2 criterios menores o 3 criterios menores

**Criterios mayores**

**Población de bajo riesgo\***

Carditis (clínica o subclínica)  
Poliartritis

Corea

Eritema marginado

Nódulos subcutáneos

**Poblaciones de riesgo moderado y alto**

Carditis (clínica o subclínica)

Poliartritis

Monoartritis

Monoartralgia<sup>+</sup>

Corea

Eritema marginado

Nódulos subcutáneos

**Criterios menores**

Poliartralgia

Fiebre ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ )

VSG  $\geq 60$  mm/h y/o PCR  $\geq 3,0$  mg/dL

PR prolongado para la edad<sup>‡</sup>

Monoartralgia

Fiebre ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ )

VSG  $\geq 60$  mm/h y/o PCR  $\geq 3,0$  mg/dL

PR prolongado para la edad<sup>‡</sup>

\* *Incidencia de FRA  $\leq 2/100.000$  niños en edad escolar o prevalencia de ECR  $\leq 1/1.000$  por año en cualquier edad.*

+ *Solo después de haber excluido otras causas.*

‡ *Excepto si carditis como criterio mayor.*

**Tabla II. Resumen de los criterios de la OMS 2002-2003 para el diagnóstico de fiebre reumática aguda y enfermedad cardíaca reumática basada en los Criterios de Jones**

<b>Categorías diagnósticas</b>	<b>Criterios</b>
Primer episodio de fiebre reumática	2 criterios mayores o 1 mayor más 2 menores, junto con la evidencia de infección previa por estreptococo del grupo A (EGA)
Ataque recurrente de fiebre reumática en pacientes SIN afectación cardíaca	2 criterios mayores o 1 mayor más 2 menores, junto con la evidencia de infección previa por EGA
Ataque recurrente de fiebre reumática en pacientes CON afectación cardíaca	2 criterios menores junto con la evidencia de infección previa por EGA
Corea de Sydenham	No se requieren otras manifestaciones mayores ni la evidencia de infección previa por EGA
Lesión cardíaca inicial subclínica	No se requieren otras manifestaciones mayores ni la evidencia de infección previa por EGA
Lesiones valvulares crónicas de enfermedad cardíaca reumática (pacientes presentándose por primera vez con estenosis mitral pura, afectación valvular mitral mixta y enfermedad valvular aórtica)	No se requiere ningún otro criterio para ser diagnosticado de enfermedad cardíaca reumática

*Evidencia de infección por EGA: igual que en los criterios de Jones, pero se incluye también la posibilidad de un reciente episodio de escarlatina.*

El cultivo de faringe positivo para el EGA está presente en menos del 30% de los pacientes, dado el intervalo existente entre la infección por el EGA y el inicio de los síntomas, aunque esto no excluye el diagnóstico. Se han identificado múltiples anticuerpos contra el estreptococo, pero los más comúnmente utilizados son los anticuerpos contra la estreptolisina (ASLOS), aunque solo un 85% de los pacientes con FRA presentan un aumento de los ASLOS. El uso de los anticuerpos contra la desoxirribonucleasa B (los anti-DNAasa B) permite evidenciar la infección previa por el EGA en aquellos pacientes en que el título de ASLOS no ha sido concluyente. La combinación de ambos anticuerpos permite demostrar un aumento, al menos, en uno de los dos en un 90% de los pacientes. Sin embargo, hay que remarcar que, por sí solos, ni los ASLOS ni los anti-DNAasa B son diagnósticos de FRA; de hecho, pueden ser normales en los pacientes con ECR crónica o corea de Sydenham. Es importante destacar que las pruebas de detección rápida para estreptococo en faringe (faringotest) tienen una sensibilidad suficientemente alta, por lo que podría no ser necesario el obtener un cultivo de faringe en los resultados negativos. Podrían llegar a dejarse de diagnosticar hasta un 14% de faringitis por EGA que podría considerarse un nivel de riesgo aceptable en países de baja prevalencia, sin embargo, esta decisión queda a discreción médica.

Es de mención que en la carditis reumática aguda, los niveles de tropoina I no aumentan, a diferencia de lo que se observa en otras lesiones miocárdicas.

La ecocardiografía permite diagnosticar la afectación valvular, la presencia o no de líquido pericárdico y, también, la existencia o no de miocarditis, al valorar la contractilidad cardíaca. Los criterios actuales de la WHF permiten evidenciar: presencia y severidad de la regurgitación valvular, cambios morfológicos de la válvula y estimación doppler de la magnitud de la regurgitación. Se han definido como hallazgos morfológicos sugestivos de afectación reumática: engrosamiento de las valvas, engrosamiento del aparato subvalvular, acortamiento de las cuerdas tendinosas, fusión de las

**Tabla III. Diagnósticos diferenciales a considerar ante la sospecha de fiebre reumática y/o enfermedad cardiaca reumática en función de la forma de presentación**

<b>Poliartritis y fiebre</b>	<b>Carditis</b>	<b>Corea</b>
Artritis séptica (incluyendo gonocócica, brucelosis,...)	Soplo inocente	LES
Enfermedades reumáticas (AIJ, LES, vasculitis sistémica, Kawasaki, sarcoidosis, EII,...)	Prolapso válvula mitral	Corea familiar (incluyendo corea de Huntington)
Artritis vírica y reactiva (incluyendo citomegalovirus, virus Epstein-Barr, parvovirus, hepatitis, <i>Mycoplasma, rickettsias, vacuna rubéola, Yersinia, Salmonella, Shigella,...</i> )	Cardiopatía congénita	Hormonal (incluye hipertiroidismo, hipotiroidismo, corea gravídica, anticonceptivos orales)
Enfermedad de Lyme	Endocarditis infecciosa	Tics (incluyendo PANDAS)
Endocarditis infecciosa	Cardiomiopatía hipertrófica	Parálisis cerebral coreoateotósica
Enfermedad del suero	Miocarditis vírica o idiopática	Encefalitis
Leucemia o linfoma	Pericarditis vírica o idiopática	Intoxicación por drogas
Gota o pseudogota	Kawasaki	Tumor intracraneal
Anemia de células falciformes	LES	Enfermedad de Lyme Enfermedad de Wilson Síndrome antifosfolípido

*AIJ: artritis idiopática juvenil; LES: lupus eritematoso sistémico; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PANDAS: síndrome pediátrico con manifestaciones neuropsiquiátricas de origen autoinmune asociado con el estreptococo.*

comisuras, calcificación y restricción al movimiento de las valvas.

El electrocardiograma permite confirmar las arritmias y bloqueos durante la fase de inflamación miocárdica aguda<sup>(4,5,18)</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Son varias las enfermedades que entran en el diagnóstico diferencial de la FRA y la ECR. En la tabla III, se han agrupado las más importantes según las manifestaciones clínicas: poliartrosis y fiebre, carditis y corea. Es de destacar que algunos pacientes con corea de Sydenham son erróneamente diagnosticados como un problema de conducta, un trastorno de déficit de atención-hiperactividad o un tic. Mención especial merece, la artritis reactiva post-estreptocócica, que se describe al final de este artículo con más detenimiento<sup>(4)</sup>.

### Tratamiento

**El tratamiento profiláctico con penicilina intramuscular es fundamental para la prevención de la enfermedad cardiaca reumática.**

El tratamiento de la FRA está basado en la erradicación del estreptococo, el tratamiento del proceso infla-

matorio y la profilaxis con antibióticos a largo plazo.

### Erradicación del estreptococo

La penicilina es el agente de elección, la vía intramuscular (penicilina benzatina) parece más efectiva en aquellos pacientes con afectación cardiaca, otras posibilidades son: la penicilina oral (penicilina V) o la amoxicilina. Se han propuesto también las cefalosporinas de primera generación y los macrólidos, aunque hay que tener en cuenta la aparición de resistencias a estos últimos (Tabla IV). Aunque el cultivo o test de detección rápida faríngeo sean negativos, se deben dar antibióticos anti-estreptocócicos ante un episodio de FRA. Por otra parte, la OMS recomienda, en aquellas zonas con altas tasas de FRA y sin acceso a laboratorios con test de detección rápida, considerar dar antibiótico a los pacientes entre 5-15 años de edad que presenten un cuadro faringoamigdalario.

### Tratamiento de las manifestaciones clínicas

La aspirina, a 80-100 mg/kg/día en 4 dosis, permite controlar la fiebre, artritis y artralgiás. El tratamiento inicial es de 4 a 8 semanas, dependiendo de

la respuesta clínica y, posteriormente, se disminuye de manera progresiva hasta la suspensión en 4 semanas más. La artritis en la FRA responde exquisitamente ante los salicilatos, hasta el punto de que, clásicamente, se ha descrito que en aquellos pacientes con artritis por sospecha de FRA, la falta de respuesta a los salicilatos a los 5 días debería hacer replantear el diagnóstico. El naproxeno también se ha utilizado en algunas series y en un estudio randomizado. A pesar de lo anteriormente expuesto, no se ha demostrado que la administración de aspirina reduzca la incidencia de ECR.

Los corticoides reducen de manera significativa la respuesta inflamatoria en la FRA, especialmente la fiebre y los reactantes de fase aguda. A pesar de que, al igual que con la aspirina, no existen estudios que muestren la reducción de la lesión valvular cardiaca al comparar con placebo; se ha propuesto que su administración permitiría una mejoría más rápida en casos de afectación cardiaca severa. Así, en casos de carditis severa (p. ej., fallo cardiaco, pancarditis y riesgo vital) se sugiere administrar prednisona 2 mg/kg/día, máximo de 80 mg/día, en una sola dosis matutina, durante 3-4 semanas, con reducción posterior durante

**Tabla IV. Antibióticos usados en el tratamiento de la infección faríngea por EGA (prevención primaria) y profilaxis (prevención secundaria)**

<b>Antibiótico</b>	<b>Vía de administración y duración</b>	<b>Dosis</b>
<b>Prevención primaria</b>		
Penicilina benzatina	Intramuscular, única (los niños deben estar bajo observación 30 minutos)	≤27 kg: 600.000 UI >27 kg: 1.200.000 UI
Penicilina V (fenoximetilpenicilina)	Oral, durante 10 días	≤27 kg: 250 mg, 2 o 3 veces al día >27 kg: 500 mg, 2 o 3 veces al día
Amoxicilina	Oral, durante 10 días	50 mg/kg/día en 3 dosis (máximo 1 g)
Cefalosporinas de 1ª generación	Oral, durante 10 días	Depende de la formulación
Eritromicina (si alergia a la penicilina)	Oral, durante 10 días	Depende de la formulación
Clindamicina	Oral, durante 10 días	20 mg/kg/día en 3 dosis (máximo 1,8 g/día)
Azitromicina	Oral, durante 5 días	12 mg/kg/día (máximo 500 mg)
Claritromicina	Oral, durante 10 días	15 mg/kg/día en 2 dosis (máximo 500 mg)
<b>Prevención secundaria</b>		
Penicilina benzatina	Intramuscular, cada 4 semanas	≤27 kg: 600.000 UI >27 kg: 1.200.000 UI
Penicilina V (fenoximetilpenicilina)	Oral, diario	250 mg, 2 veces al día
Sulfadiazina	Oral, diario	≤27 kg: 500 mg/día >27 kg: 1 g/día
Macrólidos (alérgicos a penicilina y sulfadiazina)	Oral, diario	Variable

6-8 semanas. Una semana antes de terminar los corticoides, se recomienda administrar aspirina, a 80-100 mg/kg/día en 4 dosis, durante 4-8 semanas, reduciéndolos posteriormente durante 4 semanas más, con el objetivo de evitar el rebote de los síntomas inflamatorios y el aumento de los parámetros de inflamación. En casos de carditis leve o moderada, se recomienda simplemente el tratamiento con aspirina.

Durante mucho tiempo, se había propuesto el reposo prolongado en la cama como uno de los pilares del tratamiento. Actualmente, se tiende a recomendar que se restrinja la actividad física tan solo hasta que los parámetros de inflamación se normalicen, reiniciándola de manera progresiva posteriormente.

La VSG y, en especial, la PCR, permiten controlar la evolución de la respuesta inflamatoria en estos pacientes.

La ecocardiografía permite controlar la evolución de la carditis, así como decidir en qué momento es recomendable la corrección quirúrgica de las lesiones valvulares. En los casos en que la corrección quirúrgica está indicada (adultos con insuficiencia mitral severa, función del

ventrículo izquierdo muy reducida...), se recomienda, si es posible, la reparación de la válvula dañada frente a la sustitución por una válvula protésica.

Las manifestaciones leves de la corea no precisan tratamiento antiinflamatorio, se recomienda solamente reposo y evitar los factores de estrés físico y emocional. En caso de síntomas más severos, se ha propuesto la administración de anticonvulsivantes (un pequeño estudio muestra mejor respuesta con la administración de valproico que con carbamazepina) o haloperidol. Se ha sugerido que la administración de gammaglobulinas podría acelerar la curación de estos pacientes, a pesar de que no parece que estas mejoren el pronóstico cardiaco en los pacientes con FRA<sup>(8,19)</sup>.

### Profilaxis

La **prevención primordial** hace referencia a las medidas encaminadas a optimizar el estado socio-económico, hacinamiento, nutrición, atención médica y educación pública.

El objetivo planteado por la WHF es reducir en 25% el número de muertes prematuras por ECR en menores de 25 años para el año 2025, mediante la pro-

moción de 5 áreas específicas: programas de control basados en registros, acceso global a penicilina benzatina, identificación y desarrollo de figuras públicas, como “*campeones de la ECR*”, expansión de centros de formación en ECR y apoyo para el desarrollo de vacunas<sup>(1,5,16)</sup>.

La **prevención primaria** de la FRA se basa en el tratamiento antibiótico de la faringitis sintomática causada por el EGA (Tabla IV)<sup>(20)</sup>; no obstante, en los países en vías de desarrollo, no se ha podido establecer una estrategia práctica que permita la prevención primaria. En la actualidad, existen diversas vacunas en estudio contra el EGA, se ha completado en adultos una multivalente en fase II, basada en algunos serotipos M con evidencia de seguridad e inmunogenicidad, y existen otras en desarrollo, aunque no se prevé su introducción en la práctica en un futuro cercano. La falta de éxito en el desarrollo de la vacuna se ha atribuido al riesgo potencial de inducción de ECR y dificultades para la cobertura del gran número de serotipos M. Otras dianas vacunales potenciales como la C5a peptidasa, proteína fijadora de fibronectina y pili del EGA, también se encuentran en estudio<sup>(2,11)</sup>.



Tabla V. Recomendaciones internacionales para la prevención secundaria de la fiebre reumática aguda

	<i>Penicilina benzatina i.m. (en función del peso)</i>	<i>Intervalo de las inyecciones de penicilina</i>	<i>Duración</i>
OMS 2001	<30 kg: 600.000 ui >30 kg: 1.200.000 ui	Si bajo riesgo: 28 días Si riesgo importante: 21 días	Si carditis: 5 años o hasta los 18 años (lo que llegue antes) Si carditis curada o regurgitación mitral leve: 10 años o al menos hasta los 25 años (lo que llegue antes) Si carditis moderada o severa o cirugía: durante toda la vida
Australia 2006	<27 kg: 600.000 ui >27 kg: 1.200.000 ui	28 días Si riesgo importante: 21 días	Si carditis: 10 años desde el último episodio o hasta los 21 años (lo que llegue antes) Si carditis leve o curada: 10 años desde el último episodio o hasta los 21 años (lo que llegue antes) Si carditis moderada: hasta los 35 años de edad Si carditis grave o cirugía: hasta al menos los 40 años
USA 2009	<27 kg: 600.000 ui >27 kg: 1.200.000 ui	28 días Si ataques recurrentes: 21 días	Si carditis: 5 años desde el último episodio o hasta los 21 años (lo que llegue antes) Si carditis curada: 10 años desde el último episodio o hasta los 21 años (lo que llegue antes) Si carditis: 10 años o hasta los 40 años de edad (lo que llegue antes), considerar toda la vida si hay riesgo importante

OMS: Organización Mundial de la Salud.

La **prevención secundaria**, es decir, la prevención de los ataques recurrentes en pacientes con FRA, es la única medida que se ha mostrado coste-efectiva en prevenir la ECR. La administración de antibióticos a largo plazo en pacientes con antecedentes de FRA o ECR permite reducir las recaídas y, por tanto, prevenir nuevos episodios de FRA, así como la aparición o el desarrollo de ECR. En general, se recomienda la administración intramuscular de penicilina benzatina cada 4 semanas. No obstante, las concentraciones en sangre descienden a partir de la segunda semana, por lo que se recomienda reducir el intervalo a cada 3 semanas en aquellos pacientes que, a pesar de una correcta profilaxis, han presentado un nuevo episodio de FRA, o en aquellos con importante afectación cardiaca en los que se confirma una buena adherencia al tratamiento. Por otra parte, la duración de la profilaxis secundaria es un tema debatido y debe basarse en: la edad (la FRA es menos frecuente en mayores de 25 años y, rara, en mayores de 40 años), la existencia de ECR o cirugía valvular (un nuevo episodio puede agravar la lesión existente), la presencia de carditis en el episodio inicial (lo que acarrea un mayor riesgo en caso de nuevo episodio), el tiempo pasado desde el último ataque (pasados los 5 años, la recurrencia disminuye), el estado socio-económico (se ha descrito que la FRA es más frecuente en niveles

socio-económicos bajos, probablemente debido a condiciones de hacinamiento), el riesgo de infección por EGA (que es superior en escuelas, barracones militares, albergues de juventud, casas con muchos niños...) y la evolución de los controles ecográficos de la ECR. Existen diferentes recomendaciones internacionales, en la tabla V se resumen la de la OMS del 2001, las de los Estados Unidos del 2009 y las australianas del 2012, con diferencias en función de la dosis por peso, el intervalo de dosis y la duración del tratamiento, según el grado de afectación cardiaca una vez alcanzada la remisión. Cuando exista una duda razonable de diagnóstico, es prudente ofrecer 12 meses de profilaxis secundaria seguida de cuidadosa reevaluación de la historia clínica y hallazgos exploratorios sumado al control de ecocardiografía para definir la continuidad de la profilaxis<sup>(20)</sup>.

Para disminuir el dolor asociado a la administración intramuscular de la penicilina benzatina, se recomienda permitir que la penicilina benzatina se caliente a temperatura ambiente, añadir 0,5-1 ml de lidocaína al 1%, aumentar el volumen a administrar (hasta 3,5 ml), utilizar agujas pequeñas (23G), permitir evaporar el alcohol antes de inyectar, presionar con el dedo en la zona a inyectar durante unos 10 segundos, y administrar muy lentamente (más de 2-3 minutos) mientras se distrae al

paciente. También, se había propuesto para el control del dolor, la combinación de penicilina benzatina con penicilina procaína, no obstante, parece ser que esta combinación no permite obtener niveles adecuados para la profilaxis secundaria, por lo que no está indicada.

La **profilaxis de la endocarditis bacteriana** está indicada ante procedimientos quirúrgicos o dentales en los pacientes con ECR.

### Pronóstico

**La afectación cardiaca marcará el pronóstico a largo plazo, mientras que la artritis, la corea y el eritema marginado son autolimitados.**

La morbilidad en la fiebre reumática se asocia fundamentalmente con la afectación cardiaca y el grado de lesión valvular, aunque el desarrollo de la cirugía cardiaca ha mejorado el pronóstico de esta complicación. La mortalidad es poco frecuente y se asocia fundamentalmente con cuadros de pancarditis en la fase aguda.

La artritis, la corea de Sydenham y el eritema marginado son autolimitados, y se resuelven sin dejar secuelas. En apoyo de la importancia de la profilaxis secundaria, se ha demostrado que hasta en un 80% de los pacientes que reciben de manera prolongada la profilaxis adecuada, los signos de afectación cardiaca pueden llegar a desaparecer.

## Artritis reactiva postestreptocócica

La artritis reactiva postestreptocócica es aquella artritis causada por el estreptococo que no cumple los criterios diagnósticos para la fiebre reumática aguda.

Se define la artritis reactiva postestreptocócica (ARPE), como: aquella artritis de una o más articulaciones asociada a una infección reciente por el EGA en un paciente que no cumple los criterios de Jones para el diagnóstico de FRA. Para algunos autores, la ARPE formaría parte del espectro de la FRA, mientras que para otros, es una entidad diferente. Es destacable que se ha asociado con infección por estreptococo tanto del grupo A, como C y G. Representan hasta el 10% de los episodios de artritis en menores de 16 años.

En 1993, Deighton propuso las siguientes características de la ARPE que servirían para distinguirla de la FRA:

1. Inicio de los síntomas en los primeros 10 días desde el comienzo de la infección por EGA, *versus* las 2 o 3 semanas observadas en la FRA.
2. Artritis de evolución prolongada y/o recurrente, en contraste con la FRA, en que la artritis es migratoria y dura entre pocos días y unas 3 semanas.
3. Respuesta lenta y parcial a la aspirina, mientras que en la FRA la respuesta es rápida y espectacular.

En 1997, Ayoub y Ahmed hicieron una propuesta de criterios diagnósticos para la ARPE (Tabla VI). El diagnóstico diferencial es similar al de la FRA.

Entre las manifestaciones clínicas, la faringitis se encuentra presente en un 66% de los pacientes, un 30% refieren febrícula y otro 30% pueden presentar un exantema no escarlatiniforme que precede al inicio de la artritis. Hasta un 50% de los niños, refieren rigidez matutina de duración variable. La artritis, presente en un 70-80% de los casos, puede ser simétrica o asimétrica, aditiva y no migratoria y afecta principalmente a las articulaciones de las extremidades inferiores, aunque hasta un 50% pueden presentar afectación de alguna articulación de las extremidades superiores. La afectación cardiaca, mucho más baja que en la FRA, es de alrededor del 6%.

Las pruebas de laboratorio muestran un recuento leucocitario normal. La

VSG, en cambio, se encuentra elevada hasta en un 75% de los pacientes. Los títulos de ASLOS y anti-DNAasa B se encuentran elevados en el 88% y 80%. Por otra parte, dado el intervalo más corto entre la infección por el EGA y el inicio de los síntomas, estos pacientes presentan una mayor frecuencia de resultados positivos en el test de detección rápida y/o de cultivos faríngeos positivos para el EGA (75%) frente a los pacientes con FRA (1/3).

En la ARPE está indicado el tratamiento del episodio agudo de infección por EGA, así como el control de los síntomas con antiinflamatorios no esteroideos. No obstante, como ya se ha comentado, una de las características de la ARPE es que no se observa la rápida respuesta con la administración de aspirina descrita en la FRA.

La profilaxis antimicrobiana es objeto de discusión dada la baja incidencia de afectación cardiaca. Se ha propuesto el tratamiento por un mínimo de 1 o 2 años. Si al cabo de este tiempo no se han encontrado signos de afectación cardiaca, se podría suspender la profilaxis. Sin embargo, otros autores prefieren hacer el mismo tratamiento que para aquellos pacientes con FRA sin afectación cardiaca (5 años desde el último episodio o hasta los 18 años, lo que sea antes).

La evolución de la artritis en la ARPE es persistente, con una duración entre el inicio y la resolución de entre 5 días y 8 meses (media de 66 días)<sup>(19)</sup>.

**Tabla VI. Propuesta de criterios para el diagnóstico de artritis reactiva postestreptocócica**

A. Características de la artritis: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inicio agudo, simétrica o asimétrica, frecuentemente no migratoria, pudiendo afectarse cualquier articulación</li> <li>2. Curso persistente o recurrente</li> <li>3. Falta de respuesta o pobre respuesta a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos</li> </ol>
B. Evidencia del antecedente de infección por el estreptococo del grupo A
C. No se cumplen los criterios de Jones modificados para el diagnóstico de fiebre reumática

## Función del pediatra de Atención Primaria

Su papel es cardinal en el abordaje inicial que permita la determinación de los hallazgos clínicos y analíticos sugestivos de fiebre reumática aguda, así como en la detección incidental de pacientes con enfermedad cardiaca reumática mediante auscultación de soplos cardiacos. Es indispensable que conozca: la fisiopatología, presentación clínica, criterios diagnósticos de fiebre reumática aguda, tratamiento adecuado de faringitis estreptocócica y tratamiento, como prevención secundaria de fiebre reumática aguda. Debe conocer que unos ASLOS elevados aislados tienen poco valor para el diagnóstico de FRA o ECR. Debe apoyarse en el Cardiólogo pediatra para la confirmación ecocardiográfica de la sospecha de enfermedad cardiaca reumática y el seguimiento y tratamiento de las lesiones valvulares detectadas. Se sugiere consultar al reumatólogo pediatra para apoyar el diagnóstico de Fiebre reumática aguda y artritis reactiva postestreptocócica.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo según los autores.

1. De Dassel JL, Ralph AP, Carapetis JR. Controlling acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries: are we getting closer? *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27(1): 116-23.
- 2.\*\*\* Chang C. Cutting edge issues in rheumatic fever. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2012; 42: 213-37.
3. Esposito S, Bianchini S, Fastiggi M, Fumagalli M, Andreozzi L, Rigante D. Geoepidemiological hints about *Streptococcus pyogenes* strains in relationship with acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 616-21.
- 4.\*\*\* Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. 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(20): 1806-18.
5. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet.* 2012; 379(9819): 953-64.
6. Roberts AK, Colquhoun S, Reményi B, to C, Carapetis J, Roberts K, et al. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 10: 49-58.

7. Rothenbühler M, O'Sullivan CJ, Stortecky S, Stefanini GG, Spitzer E, Estill J, et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: A systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. *Lancet Glob Heal*. 2014; 2: e717-26.
  8. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 264-301.
  9. Cunningham MW. Rheumatic Fever, Autoimmunity and Molecular Mimicry: The Streptococcal Connection. *Int Rev Immunol*. 2014; 33: 314-29.
  10. Cunningham MW. Streptococcus and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24: 408-16.
  11. Martin WJ, Steer AC, Smeesters PR, Keeble J, Inouye M, Carapetis J, et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 710-25.
  12. Azevedo PM, Pereira RR, Guilherme L. Understanding rheumatic fever. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 1113-20.
  13. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 503-7.
  14. Essop MR, Peters F. Contemporary issues in rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Circulation*. 2014; 130: 2181-8.
  15. Saxena A. Increasing detection of rheumatic heart disease with echocardiography. *Expert Rev Med Devices*. 2014; 11: 491-7.
  16. Krishna Kumar R, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: The last 50 years. *Indian J Med Res*. 2013; 137: 643-58.
  17. Remenyi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease -an evidence- based guideline. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2012; 9: 297-309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371105>.
  18. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 134: 771-81.
  19. Vogel T, Kitcharoensakkul M, Fotis L, Baszis K. The Heart and Pediatric Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014; 40: 61-85.
  - 20.\*\* Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis: A Scientific Statement From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease. *Circulation* [Internet]. 2009; 119: 1541-51. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/119/11/1541>.
  21. Antón J. Fiebre reumática y artritis reactiva post-estreptocócica. *Pediatr Integral*. 2013; XVII(1): 47-56.
- Bibliografía recomendada**
- Alsaeid K, Cassidy JT. Acute rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2010. p. 600-11. Capítulo sobre la fiebre reumática y la artritis reactiva post-estreptocócica en el libro de referencia en Reumatología pediátrica. Extensa revisión y análisis en profundidad de la etiología, patogenia, manifestaciones clínicas y tratamiento.
  - Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. 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(20): 1806-18.
- Última revisión de la AHA con la actualización de los criterios revisados de Jones para el año 2015. Resalta la importancia del uso de la ecocardiografía.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009; 119: 1541-51.
- Guías clínicas de la *American Heart Association*. Una de las guías de referencia a nivel mundial.
- Chang C. Cutting edge issues in rheumatic fever. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2012; 42: 213-37.
- Muy completa revisión de todos los tópicos relacionados, principalmente epidemiología y fisiopatología.
- Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005; 366(9480): 155-68.
- Revisión extensa de una de las autoridades mundiales en fiebre reumática publicada en una de las más importantes revistas en medicina. Artículo clave con más de 200 citas bibliográficas.
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 685-94.
- Importante artículo de revisión con datos sobre la epidemiología de la fiebre reumática.

## Caso clínico

Ingresa por primera vez a su consulta un niño de 8 años, natural de España, procedente de otra comunidad autónoma, pero que recientemente vive en su ciudad, para una visita de seguimiento de rutina. En los antecedentes, la madre describe que no ha sufrido de ninguna enfermedad relevante, pero que recientemente le encontraron un soplo cardíaco, por lo que realizaron un ecocardiograma hace 2 semanas, en el que describe: insuficiencia mitral leve, sin cambios de engrosamiento en valvas ni cuerdas tendinosas, sin signos de calcificación. Sin otros hallazgos de importancia. Reinterrogando de manera dirigida, recuerda un episodio de faringoamigdalitis a los 5 años, se realizó un faringotest con resultado positivo y recibió tratamiento antibiótico con amoxicilina por 10 días en total. No recuerda episodios de artralgiás ni artritis, lesiones cutáneas ni sintomatología neurológica. En la exploración física, se encuentra en buena condición general, con peso y talla adecuados para su edad. En la exploración cardiológica, se identifica un soplo sistólico, de predominio apical, irradiado hacia la axila izquierda. Sin otros hallazgos anormales.

Ante el cuadro descrito, usted decide solicitar estudios analíticos que informan:

Hemograma: hemoglobina: 13,2 g/dL, hematocrito: 39,6%, leucocitos totales: 9.800/mm<sup>3</sup>, neutrófilos: 56%, linfocitos: 40%, plaquetas: 316.000/mm<sup>3</sup>. VSG: 8 mm/h, PCR: menor a 0,2 mg/dL. Faringotest: negativo. ASLOS: 280 UI/mL. Electrocardiograma: ritmo sinusal. Frecuencia: 88 latidos/minuto. Eje +60 grados. Intervalo PR 0,10 segundos.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Fiebre reumática y artritis reactiva postestreptocócica

33. **NO** está entre los criterios diagnósticos de Jones:
- Corea de Sydenham.
  - Elevación de reactantes de fase aguda.
  - Prolongación de QT.
  - Poliartritis.
  - Artralgias.
34. Es **CIERTO** respecto a la artritis reactiva postestreptocócica, **excepto**:
- Se presenta usualmente en los primeros 10 días después de la infección amigdalar.
  - Artritis migratoria y/o aditiva.
  - Respuesta parcial al uso de AINES y salicilatos.
  - Predominio en extremidades superiores.
  - Se recomienda profilaxis antibiótica durante, al menos, 1 año.
35. En relación con la enfermedad reumática cardiaca, son **FALSAS**, **excepto**:
- Principalmente, afectación de válvula tricúspide.
  - Frecuente afectación pericárdica.
  - Se prefiere la cirugía de recambio valvular por prótesis sobre la corrección valvular.
  - Suele aparecer tras 3 semanas de la infección por EGA.
  - El uso de ecocardiografía no mejora los índices de detección de la enfermedad.
36. En relación con las pruebas de detección para estreptococo del grupo A, es **FALSO** que:
- La combinación de ASLOS y AntiDNAasa B incrementan la posibilidad de detección.
  - Es indispensable la positividad en cultivo, prueba de detección rápida o anticuerpos para realizar diagnóstico de fiebre reumática aguda.
  - En la artritis reactiva postestreptocócica se detectan valores alterados más frecuentemente.
  - El cultivo de faringe es positivo en menos de un 30% de los casos de fiebre reumática aguda.
  - Por sí solos, ni ASLOS ni AntiDNAasa B son diagnósticos de fiebre reumática aguda.
37. La manifestación **MAYOR** más frecuentemente detectada en **FRA** es:
- Articular.
  - Cardiaca.
  - Cutánea.
  - Neurológica.
  - Renal.
- Caso clínico**
38. **Entran, dentro del diagnóstico diferencial de enfermedad reumática cardiaca los siguientes, EXCEPTO:**
- Insuficiencia mitral fisiológica.
  - Prolapso de válvula pulmonar.
  - Cardiomiopatía.
  - Válvula mitral mixomatosa.
  - Endocarditis infecciosa.
39. **Considerando los hallazgos clínicos, analíticos y ecocardiográficos en este paciente, el diagnóstico y tratamiento CORRECTOS son:**
- Diagnóstico de fiebre reumática aguda. Amoxicilina por 14 días, aspirina 80 mg/kg/día, penicilina benzatina cada 4 semanas durante 10 años.
  - Diagnóstico de fiebre reumática aguda. aspirina 80 mg/kg/día, penicilina benzatina cada 4 semanas durante 10 años.
  - Diagnóstico de enfermedad reumática cardiaca. Penicilina benzatina cada 4 semanas durante 5 años.
  - Diagnóstico de insuficiencia mitral fisiológica. Visitas de seguimiento según práctica habitual.
  - Diagnóstico de enfermedad reumática cardiaca. Penicilina benzatina cada 4 semanas durante 10 años.
40. **Como prevención primaria para el desarrollo de fiebre reumática aguda, en caso de una prueba de detección rápida positiva para estreptococo, son OPCIONES de tratamiento adecuadas las siguientes, excepto:**
- Amoxicilina 50 mg/kg/día durante 10 días.
  - Penicilina benzatina (600.000 UI o 1.200.000 UI según el peso) administración intramuscular dosis única.
  - Azitromicina 10 mg/kg/día durante 3 días.
  - Fenoximetilpenicilina (250 o 500 mg según el peso) cada 8 horas durante 10 días.
  - Cefadroxilo 30 mg/kg/día durante 10 días.