

Fiebre reumática y artritis posestreptocócica

Juan Manuel Mosquera Angarita⁽¹⁾, Jordi Antón López⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Reumatología pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

⁽²⁾Profesor asociado. Universitat de Barcelona. Jefe de la Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Mosquera Angarita JM, Antón López J. Fiebre reumática y artritis posestreptocócica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:295-309.



RESUMEN

La fiebre reumática aguda es causada por un proceso inflamatorio-inmunológico secundario a la infección por el *Streptococcus pyogenes* β -hemolítico del grupo A (EGA) que puede comprometer a las articulaciones, el cerebro, los vasos sanguíneos y el corazón. A pesar de que en nuestro entorno es menos frecuente que en el pasado, la prevalencia y morbilidad en zonas endémicas continúa siendo alarmante. La enfermedad cardíaca reumática (ECR) es la determinante del pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Su diagnóstico se fundamenta en los criterios modificados de Jones y los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se conoce como artritis reactiva posestreptocócica a aquella afectación articular reactiva a infección por EGA que no cumple los criterios de diagnóstico de fiebre reumática, representando una menor probabilidad de enfermedad cardíaca relacionada.

El tratamiento se basa en diferentes pilares: una mejoría de las condiciones de salud de la población general, prevención primaria mediante la administración de antibióticos para el control de la infección estreptocócica, prevención secundaria mediante profilaxis antibiótica que disminuya el riesgo de reinfección por el EGA, y el tratamiento sintomático mediante antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en especial ácido acetil salicílico (AAS) y, en algunas ocasiones, corticoides.

Palabras clave: fiebre reumática; enfermedad cardíaca reumática; estreptococo; criterios de Jones.

Rheumatic fever and poststreptococcal arthritis

ABSTRACT

Acute rheumatic fever is caused by an inflammatory and immunologic process secondary to infection by group A β -haemolytic *Streptococcus pyogenes* that can compromise joints, brain, blood vessels and heart. Although in our region it is currently less frequent than in the past, the prevalence and morbidity in endemic regions continues to be alarming. Rheumatic heart disease is the determinant of the long-term prognosis of these patients.

Its diagnosis is made by means of the revised Jones modified criteria and the WHO criteria. Poststreptococcal arthritis is defined as joint involvement secondary to group A streptococcus (GAS) that does not meet the criteria for acute rheumatic fever, and it carries a lower probability of associated heart disease.

The main postulates for the treatment are: improvement of global health conditions, primary prevention in form of antibiotic treatment for streptococcal infection, secondary prevention with antibiotic prophylaxis to decrease the risk of reinfection by GAS, and symptomatic treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, especially aspirin, and sometimes corticosteroids.

Key words: rheumatic fever; rheumatic heart disease; streptococcus; Jones criteria.

1. INTRODUCCIÓN

La fiebre reumática aguda (FRA) es una enfermedad caracterizada por un proceso inflamatorio que puede afectar a corazón, articulaciones, cerebro, vasos sanguíneos y tejido subcutáneo, secundario a una respuesta inmunológica exagerada frente a la infección por el *Streptococcus pyogenes* β -hemolítico del grupo A (EGA). La mayor implicación deriva de la potencial afectación, secundaria a la enfermedad cardíaca reumática (ECR), principalmente a nivel valvular, que puede condicionar insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y muerte.

Gracias a la mejora del acceso a los servicios de salud, la optimización de las herramientas

de diagnóstico y la disponibilidad de los antibióticos en los países desarrollados, la incidencia de la enfermedad descendió significativamente; aun así la fiebre reumática continúa siendo un problema de salud pública en los países de bajos ingresos y en zonas marginales de países de medianos y altos ingresos.

2. EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2010, 34,2 millones de personas presentaban ECR, representando 345 110 muertes al año y 10,1 millones de años de discapacidad ajustados perdidos por causa de la fiebre reumática, siendo la enfermedad cardiovascular más importante en población adolescente.

Corresponde a la novena causa de mortalidad relacionada con infecciones en los humanos y representa la cardiopatía prevenible más frecuente en la infancia¹. La incidencia varía enormemente según el área geográfica y oscila entre 8 y 51 casos por 100 000 niños y adolescentes, con incidencias muy altas conocidas en el Pacífico sur, población indígena de Australia y Nueva Zelanda, y con incidencias desconocidas pero sospechadas como altas en África y Asia².

Algunos estudios que han calculado prevalencia de ECR mediante detección sistemática por exploración clínica han establecido la prevalencia de ECR en niños de 5 a 14 años en el África subsahariana en 5,7%, en poblaciones indígenas del Pacífico y de Australia y Nueva Zelanda 3,5% y en Asia central y del sur 2,2%; mientras que, en los países desarrollados cae a 0,5%¹. Existe también un estudio australiano que evaluó sistemáticamente con ecocardiografía una población indígena con alta incidencia de FRA anual (194 por 100 000) y una población de bajo riesgo (<10 por 100 000) y encontró una prevalencia de ECR de 8,6% frente a 0%, respectivamente². Existe una clara asociación entre la inequidad social y la prevalencia de ECR, y se ha descrito el hacinamiento, la pobre higiene y el acceso limitado al servicio de salud como determinantes principales. Si bien, en países de mayores recursos su incidencia había disminuido o incluso desaparecido, el fenómeno de migración ha favorecido el resurgimiento de la ECR³.

Se trata de una enfermedad que raramente se describe en menores de 5 años (5% del total). La mayoría de los episodios de FRA se producen antes de la adolescencia y disminuyen al final de la segunda década de la vida, mientras que la ECR tiene un pico de incidencia entre los 25-

34 años de vida. No existe una clara diferencia de presentación entre hombres y mujeres, pero se advierte una mayor incidencia de ECR y corea de Sydenham en mujeres, de causa no claramente establecida¹.

3. PATOGÉNESIS

La FRA es una complicación de la faringoamigdalitis por EGA (y por infecciones cutáneas en menor medida) que se presenta en 0,3-3% de las personas sanas que se exponen a la infección, sin embargo, existen factores dependientes del microorganismo, el individuo y la respuesta inmune que modifican estos porcentajes. La patogénesis no está por completo dilucidada, pero se conoce que predominantemente por un mecanismo de mimetismo molecular, en un individuo predispuesto genéticamente puede desarrollarse una respuesta autoinmune a la infección faríngea por EGA. Desarrollaremos a continuación los factores de la patogenia relacionados con el agente etiológico, la predisposición genética y la respuesta inmune^{1,2}.

3.1. Agente etiológico

El EGA es el agente bacteriano más frecuentemente identificado en faringoamigdalitis y es el único estreptococo relacionado con FRA. Se han postulado otros agentes infecciosos como virus Cocksackie B, sarampión y herpes tipo I como causantes potenciales, pero de momento ninguno ha sido confirmado.

La membrana del EGA está formada por lipoproteínas, compuestas por peptidoglicanos que integran polisacáridos que determinan la especificidad de serogrupo y comparten determinantes antigénicos con glicopéptidos presentes en otras

localizaciones del cuerpo humano. La proteína M del EGA dispone de un extremo que determina la especificidad antigénica del agente infeccioso y posee varios epítomos que potencialmente pueden reaccionar de manera cruzada con el miocardio, la miosina y el tejido cerebral.

Históricamente, en brotes de la enfermedad, se describieron algunos serotipos M como “reumatogénicos”, sin embargo estos no se describen de manera constante en ciertas comunidades con altas prevalencias de FRA y ECR, por tanto la “reumatogenicidad” de cada cepa parece ser variable^{4,5}.

3.2. Predisposición genética

Mediante estudio de asociación de genoma completo (GWAS) se ha encontrado relación con polimorfismos de genes involucrados con respuesta inmune innata y adaptativa.

Hasta 30 alelos de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II se han relacionado con enfermedad cardíaca reumática, principalmente el HLA-DR7. El HLA-DR7 asociado a alelos DQ-B o DQ-A se ha relacionado con lesiones valvulares e insuficiencia mitral.

Se cree que esta susceptibilidad es heredable (basada en el mayor riesgo de concordancia en gemelos monocigóticos que dicigóticos), con un patrón de herencia no mendeliano, poligénico, con penetrancia variable e incompleta^{1,2,6}.

3.3. Respuesta inmune

En individuos susceptibles, la similitud molecular entre los epítomos del EGA y algunos tejidos humanos hace que los anticuerpos reactivos induzcan el proceso inflamatorio en miocardio,

tejido sinovial o ganglios basales. Así mismo se ha visto una hiperrespuesta de linfocitos T efectores y colaboradores en determinados pacientes.

Durante la fase aguda de la infección por EGA los linfocitos T periféricos y amigdalinos producen anticuerpos contra el antígeno del carbohidrato de N-acetil glucosamina y proteína M que reaccionan contra algunas proteínas cardíacas y del epitelio de las válvulas cardíacas (miosina cardíaca humana y laminina principalmente, aunque también se han propuesto vimentina, tropomiosina o queratina) desencadenando una cascada inflamatoria mediante la activación de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) permitiendo a los linfocitos T específicos y linfocitos B adherirse al tejido e infiltrar, favoreciendo la migración de monocitos y macrófagos, y desencadenando la formación de cuerpos de Aschoff. Este ambiente proinflamatorio en individuos genéticamente predisuestos desequilibra el balance y favorece una respuesta Th1 que induce fibrosis valvular, con neovascularización que potencia la fibrosis y favorece la deformación de la válvula, cuerdas tendinosas y disfunción cardíaca, siendo este proceso acentuado por la liberación de citoquinas proinflamatorias como TNF α , INF- β , IL-6 y 8, y disminución de IL-4 y 10^{1,2}.

En la afectación de ganglios de la base se ha postulado la reactividad cruzada entre las lipoproteínas del protoplasma del EGA, N-acetilglucosamina y lisogangliósido con los receptores de dopamina favoreciendo su secreción excesiva.

La exposición repetida al EGA podría crear modificaciones postraslacionales con formación de neoantígenos cardíacos, conduciendo al fenómeno de diseminación de epítomos con

identificación de otros autoantígenos como vimentina y colágeno tipo 4 que perpetúan la inflamación y el daño cardíaco^{1,2,6}.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.1. Artritis

La artritis está presente hasta en el 70% de los pacientes. Se presenta principalmente como dolor, pero también tumefacción, eritema y calor. Se exagera con la actividad física, persistiendo durante el reposo. Afecta mayoritariamente a grandes articulaciones (rodillas, tobillos, muñecas o codos), de curso migratorio, pudiendo desaparecer en una articulación tras pocas horas de evolución y reapareciendo en otra articulación. Ocasionalmente el curso es aditivo.

Característicamente se presenta tras 2-3 semanas de la faringitis, por tanto, con menor detección de EGA como asociación causal. Genera un impacto funcional por el dolor y suele resolverse tras 4 semanas. La respuesta a AAS o AINE suele ser contundente.

Si bien, característicamente, se requiere de poliartritis como criterio diagnóstico mayor de la enfermedad hay que tener en cuenta que las poliartralgias se consideran un criterio menor para poblaciones de bajo riesgo, y que incluso en poblaciones endémicas la monoartritis, y en determinados casos la monoartralgia, pueden constituir criterios mayores de diagnóstico^{1,2,7,8}.

4.2. Carditis

Se diagnostica clínicamente entre el 50-70% de los pacientes, y mediante ecocardiografía se pueden detectar entre 12-20% de casos adicio-

nales. Representa la mayor causa de morbilidad y mortalidad asociada con la enfermedad. Normalmente aparece tras 3 semanas de la infección por EGA (puede ser concomitante o presentarse 1 semana después de la afectación articular). Tradicionalmente se ha diagnosticado mediante la auscultación de un soplo (habitualmente de alta frecuencia, suave, holosistólico y de predominio apical irradiado a la axila izquierda) en paciente con historia de FRA. En el caso de insuficiencia mitral severa, el soplo de Carey-Coombs es protodiastólico, mitral, de baja frecuencia, y en el caso de insuficiencia aórtica es de alta frecuencia, diastólico, auscultable en el segundo foco aórtico o foco de Erb (tercer espacio intercostal izquierdo).

La ECR afecta predominantemente a las válvulas del lado izquierdo del corazón (65% afectan de manera aislada la válvula mitral, 29% mitral y aórtica y 6% aórtica aislada) causando insuficiencia, estenosis o compromiso mixto. La válvula tricúspide, y ocasionalmente la pulmonar, pueden estar afectadas, pero necesariamente acompañadas de compromiso de la válvula mitral. La mayoría cursan con insuficiencia mitral de severidad variable, que de ser grave puede desencadenar estenosis valvular por fusión de comisuras, engrosamiento de las valvas y enfermedad subvalvular. El compromiso valvular incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y endocarditis.

También puede afectar al miocardio en fases tempranas, de manera parcheada y habitualmente sin conducir a disfunción sistólica. Se identifica como taquicardia en reposo en un paciente afebril, presencia de bloqueo cardíaco, arritmias o prolongación del PR en el electrocardiograma. Adicionalmente se puede presentar pericarditis que resuelve sin secue-

las. Un 5% presentan fallo cardiaco agudo por miocarditis o insuficiencia valvular.

Se desconocen los factores que determinan progresión de FRA a ECR, que podrían estar relacionados con severidad de la carditis inicial, magnitud de la respuesta inmunológica del sujeto, episodios recurrentes de FRA, efectividad de la profilaxis secundaria y factores hemodinámicos locales⁹.

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 ausencia de ECR, 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 unos criterios ecocardiográficos definitivos para mayores de 20 años. La última revisión de la American Heart Association (AHA) recomienda realizar ecocardiografía Doppler en todos los casos de fiebre reumática sospechada o confirmada (grado de evidencia [GE]: IB), considerar realizar ecocardiografía Doppler seriada en cualquier paciente con diagnóstico o sospecha de FRA incluso sin haber documentado carditis al diagnóstico (GE: IIC), realizar ecocardiografía Doppler para valorar carditis en ausencia de hallazgos auscultatorios en poblaciones de moderado y alto riesgo (GE: IB) y excluir ECR como diagnóstico en pacientes con soplo sin hallazgos ecocardiográficos de carditis (GE: IB)^{7,10}.

4.3. Corea de Sydenham

Afecta aproximadamente al 10-30% de los pacientes. El intervalo con el episodio de faringoamigdalitis suele ser prolongado (entre

1-6 meses) por lo que rara vez se consigue la identificación del EGA. Se caracteriza por movimientos involuntarios, sin propósito, arrítmicos y clónicos, habitualmente simétricos y descoordinados que afectan predominantemente a cara, tronco y región distal de las extremidades. Suelen desaparecer durante el sueño. Se presentan como hipotonía, alteración de la marcha, pérdida de la motricidad fina, muecas faciales o fasciculaciones de la lengua (lengua de gusanos), disartria, cambios en el ritmo, el volumen o el tono del habla. También puede encontrarse el signo del pronador, del ordeñador o de la cuchara. Adicionalmente, pueden aparecer cambios del estado de ánimo, dificultades en la concentración y labilidad emocional.

Habitualmente se acompaña de enfermedad cardiaca reumática. Se trata de un criterio mayor de diagnóstico que, de estar presente, es diagnóstico de la enfermedad, independientemente del cumplimiento de los otros criterios, tras descartar toxicidad farmacológica y enfermedad de Wilson^{1,2}.

4.4. Eritema marginado

Exantema maculopapular no pruriginoso que cede con la digitopresión y se exacerba con el calor, con borde serpiginoso más eritematoso, de localización predominante en tronco y región proximal de las extremidades, de presentación transitoria. Afecta entre 2-6% de los pacientes. Aunque infrecuente constituye un criterio mayor de la enfermedad^{1,7,8}.

4.5. Nódulos subcutáneos

Tumoraciones duras, pequeñas (0,5-2 cm), no dolorosas, móviles, palpables sobre las prominencias óseas de las superficies extensoras de

las extremidades y apófisis espinosas de las vértebras. Actualmente solo se encuentran entre el 1-5% de los pacientes gracias al diagnóstico precoz y mejor tratamiento de las faringoamigdalitis agudas evitando el desarrollo de FRA y ECR. Previamente predecían la severidad de la afectación cardiaca. Desaparecen tras 4 semanas sin secuelas. Constituyen un criterio mayor para el diagnóstico de la enfermedad^{1,2}.

4.6. Fiebre

Presente durante la fase aguda de la enfermedad, de severidad y duración variable. Se encuentra en hasta el 90% de los pacientes. En zonas endémicas o con acceso restringido al cuidado de la salud, el antecedente de fiebre independientemente de la temperatura en el momento de la exploración debe ser tenida en cuenta^{1,2}.

5. HALLAZGOS EN PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.1. Elevación de reactantes de fase aguda

Dentro de los criterios menores para el diagnóstico de la enfermedad destaca la elevación de velocidad de sedimentación globular (VSG) por encima de 60 mm/h y proteína C reactiva (PCR) mayor o igual a 3,0 mg/dl. Estos hallazgos están presentes en el 70-80% de pacientes en la fase aguda de la FRA reflejando el proceso inflamatorio en curso^{1,8}.

5.2. Prolongación del intervalo PR en electrocardiografía

El enlentecimiento en la conducción auriculoventricular evidenciada como prolongación del intervalo PR para la edad constituye un criterio

menor de la enfermedad. Se puede detectar hasta en el 40% de los pacientes^{1,2,7,8}.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se fundamenta en la aplicación de los criterios clínicos y los hallazgos analíticos y el ECG. Los criterios de Jones fueron propuestos el 1944 y por última vez revisados en el año 2015 (**Tabla 1**). En esta última revisión se ha querido incrementar la sensibilidad diagnósti-

Tabla 1. 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	
Población de bajo riesgo ^a	Poblaciones de riesgo moderado y alto
Criterios mayores	
Carditis (clínica o subclínica)	Carditis (clínica o subclínica)
Poliartritis	Poliartritis Monoartritis Monoartralgia ^b
Corea	Corea
Eritema marginado	Eritema marginado
Nódulos subcutáneos	Nódulos subcutáneos
Criterios menores	
Poliartralgia	Monoartralgia
Fiebre (≥38,5 °C)	Fiebre (≥38,5 °C)
VSG ≥60 mm/h o PCR ≥3,0 mg/dl	VSG ≥60 mm/h o PCR ≥3,0 mg/dl
PR prolongado para la edad ^c	PR prolongado para la edad ^c

^aIncidencia de FRA ≤2/100 000 niños en edad escolar o prevalencia de ECR ≤1/1000 por año en cualquier edad.

^bSolo después de haber excluido otras causas.

^cExcepto si carditis como criterio mayor.

ca diferenciando criterios para poblaciones de riesgo moderado y alto, de las de bajo riesgo como la nuestra (expresado como incidencia de FRA $\leq 2/100\ 000$ niños en edad escolar o prevalencia de ECR $\leq 1/1000$ por año en cualquier edad), esfuerzo este que también ha incorporado criterios que permiten clasificar tanto FRA inicial como recurrente.

También están disponibles los criterios de la OMS del año 2002-2003 que se basaban en la revisión previa de los criterios de Jones incorporando categorías diagnósticas según el cumplimiento de determinados criterios (Tabla 2)^{1,7}.

Como premisa para el diagnóstico de la enfermedad debe haber siempre evidencia de infección precedente por EGA. Puede determinarse la presencia del germen en faringe mediante cultivo o prueba rápida, pero es importante resaltar que el rendimiento diagnóstico es bajo teniendo en cuenta el intervalo entre infección por EGA y manifestación sintomática.

Las pruebas rápidas para detección cualitativa de antígenos del EGA (faringotest) tienen una sensibilidad suficientemente alta para detectar la infección actual por EGA, con alrededor de 14% de falsos negativos que podrían considerarse un nivel de riesgo aceptable en países de baja incidencia de FRA o prevalencia de ECR como el nuestro, por lo que en determinadas poblaciones no siempre debería practicarse cultivo de faringe ante un resultado negativo. Sin embargo, queda a criterio médico ponderar el beneficio de la realización del cultivo con la intención de evidenciar la infección precedente por EGA. Por su parte el cultivo de faringe (que es la prueba de oro para identificación) es positivo para EGA en menos de 30% de los pacientes y su negatividad tampoco excluye el diagnóstico^{1,11}.

Otras estrategias para determinación del EGA corresponden a la identificación de anticuerpos contra el estreptococo β hemolítico del grupo A como la antiestreptolisina O (ASLO) que pue-

Tabla 2. 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

Categorías diagnósticas	Criterios
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.

den detectarse elevados para el valor de referencia para edad y población en hasta el 85% de los afectos por FRA. Dentro de la práctica usual también pueden determinarse los anticuerpos contra la desoxirribonucleasa B (Anti DNAasaB) que permiten evidenciar también la infección previa por EGA en aquellos pacientes en los que el título de ASLO no ha sido concluyente. De esta manera, la combinación de ambos anticuerpos permite demostrar elevación en uno de ellos (y por tanto infección precedente) en aproximadamente 90% de los pacientes. Por sí solos, ni ASLO ni AntiDNAasaB son diagnósticos de FRA, pudiendo ser normales en pacientes con evidencia de ECR o corea de Sydenham, o elevados en pacientes con infección reciente por EGA pero sin síntomas de FRA. Existen otros anticuerpos susceptibles de ser medidos como estreptoquinasa o hialuronidasa⁸.

La ecocardiografía permite diagnosticar la afectación valvular característica de la enfermedad, presencia de derrame pericárdico o engrosamiento pericárdico y la existencia de miocarditis tras evaluación de la contractilidad miocárdica. Los criterios actuales de la WHF permiten evaluar la presencia y severidad de la insuficiencia valvular, cambios morfológicos de la válvula y estimación doppler de la magnitud de la insuficiencia para caracterizar los hallazgos morfológicos como sugestivos de afectación reumática (engrosamiento de las valvas, engrosamiento del aparato subvalvular, acortamiento de las cuerdas tendinosas, fusión de las comisuras, calcificación y restricción al movimiento de las valvas). Un ecocardiograma normal durante la sospecha descarta enfermedad cardíaca reumática¹².

La presencia de corea de Sydenham, carditis altamente sugestiva de enfermedad cardíaca

reumática o carditis indolente no harán necesario cumplir todos los criterios clasificatorios de la enfermedad⁸.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversas condiciones se encuentran en el diagnóstico diferencial de FRA y ECR como se puede observar en la **Tabla 3** donde se encuentran expresados según síntoma predominante (poliartritis y fiebre, carditis o corea).

Es de especial relevancia el poder diferenciar la fiebre reumática aguda de la artritis reactiva posestreptocócica, tema que se desarrollará por separado al final de este protocolo.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en tres objetivos primordiales:

- Erradicación de la infección por EGA.
- Tratamiento sintomático para artritis, carditis y corea.
- Reducción de la progresión de la enfermedad cardíaca reumática.

8.1. Erradicación de la infección por EGA

8.1.1. Prevención primordial

Son las políticas encaminadas a optimizar las condiciones socioeconómicas, prevenir el hacinamiento, mejorar las condiciones nutricionales, la atención médica y la educación pública^{12,13}.

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales a considerar ante la sospecha de fiebre reumática y/o enfermedad cardíaca reumática en función de la forma de presentación

Poliartritis y fiebre	Carditis	Corea
Artritis séptica (incluyendo gonocócica, brucelosis...)	Soplo inocente	LES
Enfermedades reumáticas (AIJ, LES, vasculitis sistémica, Kawasaki, sarcoidosis, Ell...)	Prolapso válvula mitral	Corea familiar (incluyendo corea de Huntington)
Artritis vírica y reactiva (incluyendo citomegalovirus, virus Epstein-Barr, parvovirus, hepatitis, <i>Mycoplasma</i> , rickettsias, vacuna rubéola, <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ...)	Cardiopatía congénita	Hormonal (incluye hipertiroidismo, hipotiroidismo, corea gravidica, anticonceptivos orales)
Enfermedad de Lyme	Endocarditis infecciosa	Tics (incluyendo PANDAS)
Endocarditis infecciosa	Cardiomiopatía hipertrófica	Parálisis cerebral coreoatetósica
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.

El acuerdo de El Cairo del año 2017 añade como objetivos la promoción del desarrollo de biomarcadores para diagnóstico precoz y seguimiento, el estudio del perfil genético del EGA e identificación de individuos susceptibles, el establecimiento del rol potencial del tratamiento antiinflamatorio y terapia inmunosupresora prolongadas, y la optimización de la reparación valvular³.

8.1.2. Prevención primaria

Basada en el tratamiento antibiótico de la faringitis causada por EGA con las diferentes opciones disponibles (Tabla 4) y los tiempos de tratamiento indicados que conduzcan a la erradicación del germen y se evite el potencial de desencadenar FRA. Para pacientes con sospecha de alergia a aminopenicilinas una opción serán cefalosporinas (considerar ries-

go de reactividad cruzada). En caso de alergia tipo anafilaxia a betalactámicos, los macrólidos como eritromicina, azitromicina o claritromicina constituyen las principales opciones, sin embargo, se debe recordar que la resistencia del EGA a macrólidos es mayor. La intención será usar el régimen antibiótico que tenga la menor posibilidad de fallo terapéutico con la mejor disponibilidad del fármaco y mejor relación coste/beneficio para el lugar en donde nos encontremos. Programas para identificación y tratamiento precoz de pacientes con odinofagia han mostrado reducción de la incidencia de FRA entre 28-60%^{1,14}.

Otra medida de prevención primaria la constituye el desarrollo de vacunas para prevenir la infección por EGA y por ende la FRA, pero también las infecciones invasivas (bacteriemia, osteomielitis, celulitis, meningitis, fascitis necrotizante y

Tabla 4. Antibióticos usados en el tratamiento de la infección faríngea por EGA (prevención primaria) y profilaxis (prevención secundaria)

Antibiótico	Vía de administración y duración	Dosis
Prevención primaria		
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
Ciindamicina	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)
Prevención secundaria		
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

síndrome de shock tóxico estreptocócico, entre otras). Se trataría del método más eficiente para reducir la brecha de la enfermedad, pero aún no está disponible en la práctica clínica. La falta de éxito hasta el momento se ha atribuido al riesgo potencial de inducción de ECR con su uso y a las dificultades en alcanzar adecuada cobertura para el gran número de serotipos M del EGA^{1,2,6}.

8.1.3. Prevención secundaria

Permite la prevención de recurrencias de FRA como medida para prevenir la ECR, basándose en el hecho de que ante recurrencias de FRA hay un daño valvular sostenido. No hay disponible evidencia de buena calidad sobre la efica-

cia y efectividad de la estrategia para prevenir la progresión de la enfermedad. De manera ampliamente difundida la administración intramuscular de penicilina benzatina ha sido el pilar de la profilaxis secundaria. La eficacia de la estrategia está condicionada por la conciencia de enfermedad, el dolor de la administración intramuscular, la disponibilidad de la medicación y la precaución por reacciones alérgicas¹⁵. Hay estudios que muestran un efecto potencialmente mayor ante valvulopatía leve o incluso enfermedad cardíaca reumática subclínica.

En la **Tabla 4** se resumen los agentes antimicrobianos usados y en la **Tabla 5** los tiempos sugeridos para realizar esta profilaxis.

Tabla 5. Recomendaciones internacionales para la prevención secundaria de la fiebre reumática aguda

	Penicilina benzatina i.m. (en función del peso)	Intervalo de las inyecciones de penicilina	Duración
OMS 2001	<30 kg: 600 000 UI >30 kg: 1 200 000 UI	Si bajo riesgo: 28 días Si riesgo importante: 21 días	Sin 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 grave 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	Sin 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	Sin 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.

8.2. Tratamiento sintomático

8.2.1. Artralgia y artritis

Excelente respuesta al tratamiento con AAS a dosis altas de 80-100 mg/kg/día, divididas en 3-4 dosis diarias, durante aproximadamente 4 semanas según la respuesta clínica, con posterior disminución progresiva, pudiendo completarse hasta 12 semanas, añadiendo protección gástrica. La falta de respuesta debe hacer replantearse el diagnóstico de FRA. En el mismo sentido, la respuesta no es tan contundente para la artritis reactiva posestreptocócica^{1,2,15}.

Como opciones al tratamiento no hay mayor evidencia disponible, pero en algunas series de pacientes y en un ensayo clínico aleatorizado se han descrito buenos resultados con el uso de naproxeno (15-20 mg/kg/día en dos dosis diarias).

Los corticoides como prednisona (2 mg/kg/día, máximo 80 mg/día) durante 3-4 semanas con disminución progresiva, reducen de manera significativa la respuesta inflamatoria en FRA con buen control térmico y normalización de los reactantes de fase aguda, pero con una mayor posibilidad de rebote. Por ello se recomienda el inicio de AAS una semana antes de la retirada de los corticoides y mantenerlos durante 4-8 semanas^{1,2,15}.

8.2.2. Carditis

El uso de corticoides, de la misma manera que lo expresado anteriormente, permitiría una mejoría más rápida en casos de afectación cardiaca severa (fallo cardiaco, pancarditis y riesgo vital).

Las consecuencias hemodinámicas del daño valvular pueden tratarse con inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina (IECA). Ante edema pulmonar secundario a insuficiencia mitral severa puede ser necesario el uso de vasodilatadores endovenosos como nitroprusiato de sodio. La insuficiencia mitral severa, ruptura de cuerda tendinosa o prolapso severo de válvula mitral son indicaciones de reparación valvular urgente^{2,15}.

8.2.3. Corea

Habitualmente se resuelve de manera espontánea en menos de 6 meses. Las manifestaciones leves no precisan tratamiento antiinflamatorio, recomendándose reposo y evitar factores de estrés físico y emocional. En los casos más severos, la mejor opción disponible parece ser carbamazepina o valproato sódico que tienen una efectividad similar en el control sintomático y un mejor perfil de seguridad que los antagonistas dopaminérgicos como haloperidol y clorpromazina.

La prednisona, en misma dosificación que la propuesta para los síntomas articulares y cardiológicos, puede favorecer la resolución más rápida de la sintomatología y reducir su intensidad.

También existe alguna evidencia disponible sobre la mayor rapidez para el control sintomático con el uso de inmunoglobulinas endovenosas o plasmaféresis^{1,2,15}.

8.3. Reducción de la progresión de la enfermedad cardíaca reumática

Históricamente se ha considerado el beneficio del tratamiento antiinflamatorio (AAS, AINE, corticoides o inmunoglobulinas endovenosas) para reducir la incidencia de ECR, hecho que tiene lógica desde el punto de vista fisiopato-

lógico por el más rápido control del ambiente pro-inflamatorio y menor tiempo de exposición del endocardio a la inflamación, sin embargo, el reducido tamaño muestral y la no disponibilidad universal de la ecocardiografía como técnica de diagnóstico y de seguimiento probablemente han condicionado que hasta el momento no se disponga de evidencia estadísticamente significativa^{1,2,15}.

9. ARTRITIS REACTIVA POSESTREPTOCÓCICA

Artritis de una o más articulaciones asociada a infección reciente por EGA en paciente que no cumple criterios de Jones para diagnóstico de FRA. Aunque parece estar dentro del espectro de la FRA, se diferencia en que ha sido documentada también con otros serotipos de estreptococo como los del grupo C y G¹.

Tiene una presentación bimodal, entre los 8-14 años y entre los 21-37 años. Es causante de hasta el 10% de los episodios de artritis en menores de 16 años¹⁶.

El cuadro clínico tiene algunas diferencias significativas con la FRA, como fue descrito por Deighton en 1993. Las principales diferencias son: inicio de los síntomas en los primeros 10 días desde el inicio de la infección por EGA (2-3 semanas en FRA), artritis de curso más prolongado o recurrente, y respuesta lenta y parcial a los salicilatos¹.

Los criterios diagnósticos propuestos por Ayoub y Ahmed en 1997 aún se encuentran vigentes (**Tabla 6**).

Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran principalmente: artritis simétrica

Tabla 6. Propuesta de criterios para el diagnóstico de artritis reactiva posestreptocócica

A. Características de la artritis:
1. Inicio agudo, simétrica o asimétrica, frecuentemente no migratoria, pudiendo afectarse cualquier articulación
2. Curso persistente o recurrente
3. Falta de respuesta o pobre respuesta a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos
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

o asimétrica, aditiva, en articulaciones de las extremidades inferiores y de hasta 8 meses de duración, faringitis (66%), rigidez matutina (50%) fiebre o febrícula (30%), exantema no escarlatiniforme precediendo la artritis (30%) y enfermedad cardíaca (6-8%).

Analíticamente hay característica elevación de VSG, sin grandes variaciones en el recuento de leucocitos. Existe una mayor probabilidad de encontrar títulos elevados de ASLO y anti-DNAasaB, así como resultados positivos en pruebas de detección rápida de estreptococo y cultivo faríngeo, justificado por el intervalo entre presentación de los síntomas e infección por EGA.

En cuanto al tratamiento, se indica pauta antibiótica para la infección por EGA y el control sintomático con antiinflamatorios tipo salicilatos o AINE.

No existe consenso en cuanto a la profilaxis secundaria considerando la menor incidencia de afectación cardíaca. Se ha planteado una profilaxis antimicrobiana durante 1-2 años si

no se hubiera documentado afectación cardíaca en este lapso^{1,16,17}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antón López J, Mosquera Angarita J. Rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis. *Pediatr Integr*. 2017;21(3):196-206.
2. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2018;392(10142):161-174.
3. Yacoub M, Mayosi B, ElGuindy A, Carpentier A, Yusuf S. Eliminating acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Lancet*. 2017;390(10091):212-213.
4. 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;14:616-621.
5. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, *et al*. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):264-301.
6. Martín WJ, Steer AC, Smeesters PR, *et al*. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. *Autoimmun Rev*. 2015;14:710-725.
7. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, *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.
8. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev*. 2014;13:503-507.

9. Essop MR, Peters F. Contemporary issues in rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Circulation*. 2014;130(24):2181-2188.
10. Roberts AK, Colquhoun S, Reményi B, *et al*. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. *Nat Rev Cardiol*. 2012;10:49-58.
11. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;134(4):771-781.
12. Remenyi B, Wilson N, Steer A, *et al*. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(5):297-309.
13. Krishna Kumar R, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: The last 50 years. *Indian J Med Res*. 2013;137:643-658.
14. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, *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*. 2009;119(11):1541-51.
15. Rhodes KL, Rasa MM, Yamamoto LG. Acute Rheumatic Fever: Revised Diagnostic Criteria. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(6):436-442.
16. Pathak H, Marshall T. Post-streptococcal reactive arthritis: where are we now: Table 1. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016215552.