



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

---

---

**Características de la respuesta inmune en la fiebre reumática.**

**T E S I N A**

**Que para obtener el Título de:**

**CIRUJANO DENTISTA**

*Presenta:*

**ALLAN FLORES BENÍTEZ**

**DIRECTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA**

**ASESOR: M.C. OCTAVIO GODÍNEZ NERI**



**MÉXICO, D.F.**



**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## AGRADECIMIENTOS

### A DIOS:

Por darme la vida, por ser tan generoso conmigo, por darme una familia, por darme amor, por cuidarme, darme salud y sobre todo por ponerme pruebas de vida de las cuales he aprendido y espero seguir aprendiendo.

### A MIS PADRES:

Por cuidarme, por confiar en mí, por infundirme valores, por su apoyo incondicional en todo lo que he decidido hacer, porque en los momentos difíciles siempre me han levantado, por ser siempre un ejemplo de superación, por educarme de la mejor manera, por que están conmigo y se que siempre van estar conmigo por todo esto y más. GRACIAS POR TODO, LOS AMO MUCHO!!!!!!

### A MIS HERMANOS ERIK Y VANESSA:

Gracias por ser los mejores hermanos del mundo, por haber tenido una gran infancia con ustedes.

**Erik:** gracias por todo el apoyo y la confianza que me haz dado, por la gran lección de vida que nos mostraste a todos, por ser un ejemplo a seguir.

**Vanessa:** gracias ser como eres, por ser siempre tan alegre, porque siempre cuento contigo y por ser la primera persona en confiar en mí; tú fuiste mi primer paciente.

### A MIS ABUELOS q.e.p.d:

Por ser los pilares de mi familia y porque aunque ya no están aquí se que me están cuidando siempre.

### A MIS TÍAS Y TÍOS:

Por estar todo el tiempo conmigo, por enseñarme algo cada vez, ser un ejemplo, por su apoyo y por preocuparse por mí.

### A MIS PRIMAS Y PRIMOS:

Porque hemos vivido muy buenos y malos momentos, pero siempre hemos salido adelante, por contar con ustedes y ser un ejemplo cada uno de ustedes.

### A LUISA q.e.p.d:

Por llegar a nuestra vida y ser una hermana más, por tenderme la mano y apoyarme desde antes y a lo largo de la carrera, por enseñarme a superarme y a vivir cada día. Gracias!!!

### A ANA:

Por que eres una persona maravillosa, por estar en el momento adecuado en el lugar preciso, por ayudarme a superarme cada vez más como persona y por darme la confianza de ser el mejor día a día en todo lo que hago, por ser mí gran apoyo ahora y siempre.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Flores Benítez

Allan

FECHA: 24-Septiembre-2004

FIRMA: [Firma]

**A LA FAMILIA DE ANA:**

Por la confianza que me han tenido, por tratarme muy bien y por apoyarnos a Ana y a mí en todo.

**A LULÚ:**

Por su asesoría y apoyo en la realización de la tesina.

**A LOS DOCTORES:**

Gracias por darme un poco de sus conocimientos y por formar lo que soy ahora, en especial al Dr. Alejandro Treviño por sus palabras que quedaron grabadas dentro de mí cuando más las necesitaba.

**AL DR. JOSÉ MANUEL ORNELAS E IBAÑEZ:**

Por ser un gran maestro en la Clínica Periférica de Aragón, por enseñarme un poquito de lo mucho que sabe, por la confianza que me dio y por ser como es, lo admiro mucho.

**A MIS AMIGOS DE LA CARRERA:**

Gracias por estar ahí en las buenas y en las malas. Gracias: Vero, Margarita, Betty, Lucas, Vanne, Miriam, Vic, Perika, Richard, Julie, Alex, Naye, Oswaldo, Martha, Ross, Fer.

**A MÍ AMIGO CHENDO:**

Por ser mi mejor amigo y vivir grandes cosas contigo, gracias por lo que me haz enseñado.

**A MIS AMIGOS DEL FUTBOL AMERICANO:**

Gracias ser una parte fundamental de mí por sembrar cosas maravillosas y aprender de cada persona algo diferente, por preocuparse por mí.

**A LA DRA. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA:**

Por su atención, paciencia, orientación y tiempo para dirigir la tesina.

**AL DR. OCTAVIO GODINEZ NERI:**

Por su asesoría y su enseñanza en esta tesina.

**A LA DRA. LAURA MÉNDEZ GUTIÉRREZ:**

Por su colaboración en la realización de esta tesina y por sus palabras de apoyo.

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO:**

Por ser mi casa de estudios y darme una profesión, Gracias por dejarme ser parte de la mejor Universidad: La UNAM.

## ÍNDICE

I.-INTRODUCCIÓN.....	I
II.-HISTORIA.....	III
III.-OBJETIVO GENERAL.....	VII
IV.-OBJETIVO ESPECÍFICO.....	VII
V.-CONTENIDO.	
<b>CAPÍTULO I: FIEBRE REUMÁTICA.....</b>	<b>1</b>
Concepto.....	1
Cuadro clínico.....	1
<b>CAPÍTULO II ESTREPTOCOCOS.....</b>	<b>8</b>
Streptococo grupo A: variación, genética de la población, e interacciones alelas del patógeno-huésped.....	12
Nuevo antígeno protector de los estreptococos del grupo A.....	19
La secuencia terminada del genoma de una cepa M1 del estreptococo pyogenes.....	21
Prevalencia de los genes (emm, speA, speC, sof, prtF y sic) asociados a la virulencia de cepas de estreptococos pyogenes de origen clínico.....	25
<b>CAPÍTULO III: INMUNOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD....</b>	<b>27</b>
Mecanismos para la inducción de autoinmunidad por los agentes infecciosos.....	27

Infección, imitadores y enfermedad autoinmune.....	32
Activadores y estimuladores de la función inmunológica.....	32
Células encargadas de la respuesta inmunológica.....	34
Desarrollo de las células T.....	35
<b>CAPÍTULO IV: ETIOPATOGENIA DE LA FIEBRE REUMÁTICA.....</b>	<b>37</b>
La cápsula de ácido hialurónico modula la adherencia de la proteína M -mediada y actúa como aglutinante accesorio para el estreptococo grupo-A a CD44 en queratinocitos humanos.....	39
La respuesta protectora del genoma-extenso utilizado por estreptococo grupo A para evadir la destrucción por los leucocitos polimorfonucleares humanos.....	42
CD44 como receptor para la colonización de la faringe del estreptococo grupo A.....	47
Asociación de la fiebre reumática –relacionada al estreptococo pyogenes agregado al colágeno.....	50
El mAb citotóxico de la carditis reumática reconoce las válvulas y la laminina del corazón.....	55
Las células-T y clones de la célula-T en valvulitis de la fiebre reumática.....	58
<b>CAPÍTULO V: EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>61</b>
Asociación temporal de la aparición de cepas mucoides de estreptococo pyogenes con una alta incidencia continua de Fiebre reumática en Utah.....	62
La secuencia del genoma y el análisis de la Microrordenación comparativo de cepas del estreptococo grupo A serotipo M18 asociadas a brotes de la fiebre reumática aguda.....	63

Anatomía patológica.....	63
<b>CAPÍTULO VI: DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>65</b>
Diagnóstico de carditis reumática activa.....	66
Diagnóstico diferencial.....	69
Pruebas de laboratorio.....	70
Evolución de la enfermedad.....	71
<b>CAPÍTULO VII: TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PROFILAXIS.....</b>	<b>73</b>
Tratamiento de la faringitis y prevención de la fiebre reumática aguda estreptocócica.....	73
Principios de la faringitis y el uso adecuado de agentes antimicrobianos.....	73
Ineficiencia del tratamiento.....	76
Consideraciones generales de la prevención de ataques recurrentes de la fiebre reumática(prevencción secundaria).....	78
Duración de la profilaxis.....	79
Opción del programa para la prevención de la fiebre reumática recurrente.....	80
Pautas para el manejo de pacientes con enfermedad valvular cardíaca.....	82
Inmunoglobulina intravenosa en fiebre reumática aguda.....	84
<b>CAPÍTULO VIII: CONSIDERACIONES DENTALES.....</b>	<b>89</b>
Prevención.....	89

VI.-CONCLUSIONES.....VIII

VII.-BIBLIOGRAFÍA.....X

# I.-INTRODUCCIÓN.

Vivimos en un mundo el cual evoluciona minuto a minuto, en el ámbito de la medicina no es la excepción; en este trabajo se hace una revisión bibliográfica de los nuevos hallazgos en relación a la fiebre reumática.

Tratamos de comprender los mecanismos de la reacción autoinmune de la fiebre reumática, la afinidad existente por ciertos tejidos del organismo (p. ej. corazón o articulaciones).

La fiebre reumática es una enfermedad inmunológica que la desencadena el estreptococo beta hemolítico grupo A y que la susceptibilidad genética es un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. (1)

Revisaremos la reacción cruzada del microorganismo con las proteínas del corazón como miosina y tropomiosina lo que causa las lesiones cardiacas. La forma de evasión del microorganismo a ser fagocitado por los leucocitos polimorfonucleares, así como la agregación que realiza el microorganismo al colágeno tipo IV.

En los años ochentas se había observado una disminución en relación a los años cincuentas y sesentas de los casos reportados de fiebre reumática en los países desarrollados. Pero a finales de los noventas se observó una reincidencia de la enfermedad con mayor fuerza.

El estreptococo beta hemolítico grupo A esta en constante mutación y existe transferencia horizontal con otros microorganismos lo que le confiere la capacidad de volverse cada vez un agente más patógeno, por lo tanto el erradicarlo es cada vez más difícil.

El tratamiento a seguir en la enfermedad es en base a la penicilina G benzatínica, revisamos las alternativas que se recomiendan para los pacientes que son alérgicos a la penicilina. Así como los medicamentos utilizados para cada manifestación clínica de la fiebre reumática.

Todos estos datos los debe tener presente el odontólogo, ya que de esta forma se comprenderá de una mejor manera a la enfermedad, así como los esquemas terapéuticos a utilizar en cada paciente ya que son tratamientos individualizados, además de las medidas de precaución que debemos tener para no desencadenar la enfermedad en algún paciente.

## II.-HISTORIA.

En 1950, la enfermedad valvular cardiaca reumática era la causa más común de enfermedad valvular cardiaca. El acoplamiento entre la infección estreptocócica y la fiebre reumática fue establecido y divulgado en un ensayo acertado de la profilaxis con penicilina contra la fiebre reumática. En 1944, Jones publicó un artículo seminal sobre el diagnóstico de la fiebre reumática. La Asociación Americana del Corazón (AHA) y la revista *Circulación* desempeñaron un papel importante en comunicar la importancia de la profilaxis con penicilina, que dio lugar a una reducción dramática de la fiebre reumática y de la enfermedad valvular cardiaca reumática, y del diagnóstico de la fiebre reumática, revisando los criterios de Jones en 1956, 1965, 1984, y la más recientemente en 1992. (2)

### PROCEDIMIENTOS DEL TALLER DE TRABAJO DE LOS CRITERIOS DE JONES.

En abril 8 y 9 del 2000, los miembros del comité sobre fiebre reumática, endocarditis, y enfermedad de Kawasaki de la Asociación Americana del Corazón (AHA) se encontraron con un grupo de expertos internacionales en fiebre reumática, enfermedad cardiaca reumática, y de infecciones estreptocócicas para revisar las pautas para el diagnóstico de la fiebre reumática aguda usando los criterios de Jones, incluyendo la declaración de 1992 sobre "Criterios de Jones a la fecha". Las presentaciones formales durante la reunión incluyeron una revisión histórica de los criterios de Jones, iniciando con la publicación original de 1944 con varias revisiones de las pautas, continuando con la declaración más reciente de 1992. Se presentó una revisión del impacto mundial de la fiebre reumática y de la enfermedad cardiaca reumática, así como una descripción del resurgimiento reciente de la fiebre reumática en ciertas regiones de los Estados Unidos.

La discusión extensa se centró en el potencial de diagnóstico de la ecocardiografía de Doppler y de su posible papel en el diagnóstico de la carditis reumática aguda. Además, los datos sobre enfermedad valvular reumática "silenciosa" fueron presentados, así como los dilemas clínicos del diagnóstico de la fiebre reumática, con especial alusión a desafíos epidemiológicos surgidos en los países en desarrollo.

El propósito del taller era repasar la eficiencia de las pautas existentes para el diagnóstico de los primeros ataques de la fiebre reumática y determinar si las técnicas de diagnóstico contemporáneas, específicamente de dos dimensiones y la ecocardiografía de Doppler, se podrían agregar a los criterios para el diagnóstico de carditis/valvulitis reumática.

Otras ediciones que fueron tratadas incluyeron el diagnóstico de repeticiones de la fiebre reumática, la eficiencia de una serie de pautas (los criterios actuales de Jones) para el diagnóstico de la fiebre reumática en países desarrollados y en los países en vías de desarrollo que tienen un predominio mucho más alto de la fiebre reumática, y de la artritis monoarticular como posible criterio importante para el diagnóstico de fiebre reumática.

El grupo de trabajo reafirmó la validez de los criterios mayores y menores de Jones y que estos criterios deben continuar siendo considerados el estándar aceptado para el diagnóstico de ataques iniciales de la fiebre reumática aguda. La opinión del consenso era que no se justificó ninguna nueva versión de los criterios de Jones en este tiempo. La revisión 1992 de los criterios de Jones no fue pensada para aplicarse a los ataques recurrentes de la fiebre reumática aguda. Sin embargo, el grupo de funcionamiento recomendó a los trabajadores del cuidado de la salud mantener un alto índice de sospecha de recurrencia de la fiebre reumática en los pacientes con una historia anterior que presentaron un ataque con los signos o síntomas constantes de fiebre reumática aguda.

Los miembros del taller reconocieron que puede ser particularmente difícil establecer evidencia de la carditis aguda en pacientes con enfermedad cardíaca reumática de preexistencia. La precaución fue sugerida al emplear un hallazgo clínico aislado (ej., monoartritis, fiebre, artralgia) en esta población de pacientes como único criterio para el diagnóstico de la fiebre reumática aguda.

La ecocardiografía ha realzado nuestra comprensión de la fisiopatología aguda y crónica de la enfermedad cardíaca reumática y se utiliza comúnmente en la evaluación de pacientes con fiebre reumática aguda. Esto reafirma el papel dominante de la patología valvular, más bien de la enfermedad del miocardio, en las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardíaca reumática. La ecocardiografía es útil para confirmar resultados clínicos y permite la evaluación de la severidad de la estenosis valvular y de la regurgitación, el tamaño del compartimiento y función ventricular, y la presencia y el tamaño de expansión pericardiales.

Las evaluaciones consecutivas pueden ayudar a dirigir el manejo de pacientes con el desarrollo de la enfermedad cardíaca reumática (estenosis mitral y/o regurgitación con la hipertensión pulmonar, regurgitación valvular severa con la dilatación ventricular marcada, o disfunción ventricular). Además, la ecocardiografía puede excluir la regurgitación mitral y/o aórtica (y por lo tanto, la valvulitis reumática) como la causa de un soplo cardíaco en algunos pacientes con sospecha de fiebre reumática aguda.

Aunque la ecocardiografía es de valor establecido en la evaluación y el manejo de la enfermedad cardíaca reumática aguda y crónica, el uso de los resultados del Doppler para el diagnóstico de la fiebre reumática aguda en los pacientes que carecen de resultados cardíacos en el examen físico siguen siendo polémicos.

Claramente, el método Doppler es más sensible que la auscultación para detectar la regurgitación valvular, pero la regurgitación valvular fisiológica se puede detectar por el método Doppler en individuos normales.

Porque la regurgitación patológica y fisiológica no son entidades distintas sino es parte de una serie continua, el desafío es distinguir lo fisiológico de la regurgitación valvular patológica. Los criterios del método Doppler para distinguir lo fisiológico de lo patológico de la regurgitación mitral han sido propuestos por los investigadores que atienden una gran cantidad de pacientes con fiebre reumática aguda. Actualmente, sin embargo, estos criterios no se han aceptado universalmente. (3)

### III.- OBJETIVO GENERAL.

Comprender mejor el concepto y respuesta inmunológica de la fiebre reumática, así como la interacción del estreptococo beta hemolítico grupo A para el mejor manejo de la enfermedad clínica en lo que se refiere a cada paciente.

### IV.- OBJETIVO ESPECÍFICO.

Conocer todos los signos y síntomas de la fiebre reumática para poder realizar un diagnóstico, tratamiento y profilaxis de forma adecuada. Así como prevenir y educar al odontólogo acerca de la enfermedad, para que él posteriormente informe, oriente y eduque al paciente de la importancia que implica el terminar un tratamiento de la forma correcta.

## V.-CONTENIDO.

### FIEBRE REUMÁTICA.

#### CONCEPTO:

Fiebre reumática: inflamación aguda sistémica relacionada con una infección faríngea previa por el estreptococo beta hemolítico grupo A (estreptococo pyogenes, GAS), pero sin que la bacteria se demuestre en las lesiones.

Las manifestaciones clínicas principales son la poliartritis (también denominada reumatismo poliarticular agudo), fiebre frecuente y la carditis, que determina el pronóstico. Existen otras manifestaciones como las cutáneas (eritema marginado y nódulos) y la corea de Sydenham, estas aunque poco frecuentes son características. La fiebre reumática es una patología universal que se presenta en ambos sexos y aunque puede aparecer en cualquier etapa de la vida, es característica de la infancia, frecuentemente después de los 2 años de edad. En los países desarrollados se ha producido un descenso importante de su frecuencia en los últimos 30 años.<sup>(1)</sup>

#### CUADRO CLÍNICO.

##### FARINGITIS ESTREPTOCÓCICA PREVIA.

Es asintomática en un tercio de los pacientes con fiebre reumática, y si es una recidiva, la faringitis puede ser asintomática hasta en la mitad de los casos. Las manifestaciones consisten en fiebre, dolor faríngeo, enrojecimiento y tumefacción en la faringe, los pilares palatinos, el velo del paladar y la úvula, con amígdalas recubiertas de un exudado purulento; los ganglios del ángulo maxilar suelen estar tumefactos y dolorosos a la presión. El curso completo de la faringitis dura de 5 a 7 días.

Entre la faringitis y la primera manifestación de la fiebre reumática el período de latencia, asintomático, es de alrededor de 15 días, no menos de una semana ni más de cinco.

#### ARTRITIS.

Como la poliartritis está presente en más del 75% de los pacientes con fiebre reumática; en los adultos es la manifestación clínica más constante. Esta usualmente afecta las articulaciones grandes; raramente están implicados las articulaciones pequeñas y el esqueleto axial. Las rodillas, los tobillos, los codos y las muñecas son afectados con más frecuencia. Además de artralgia, las articulaciones son rojas, calientes e hinchadas. La artritis característica es asimétrica, migratoria, y muy dolorosa, aunque algunos pacientes pueden presentar quejas comunes suaves. La mayoría generalmente resuelve espontáneamente en 2 o 3 semanas. La artritis en la Fiebre Reumática Aguda tiene una respuesta excelente a los salicilatos.

En una serie de 786 casos de fiebre reumática, presentan la implicación común aproximadamente un tercio de los pacientes, con las manifestaciones articulares "anormales", consideradas por alguno como entidad separada; es decir artritis reactiva post-estreptocócico. Parece razonable incluir estas manifestaciones como parte del espectro de la fiebre reumática. La profilaxis secundaria se debe recomendar en estas situaciones.

#### CARDITIS.

Es tan frecuente como la poliartritis, lo que se ha comprobado en los casos recientes por eco-Doppler; pero suele ser asintomática. Sin embargo puede presentarse una situación manifiesta de riesgo, que es la insuficiencia cardiaca congestiva. La carditis aguda estaba presente en el 50% de pacientes.

La pericarditis puede cursar con dolor torácico y roce pericárdico auscultatorio. Pero la implicación valvular es la regla. La válvula implicada más común es la

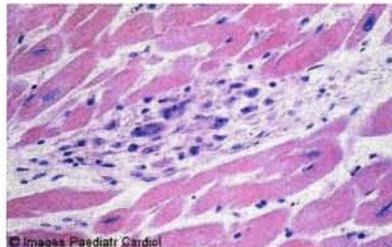
mitral, asociada con frecuencia a la implicación de la válvula aórtica. Las válvulas derechas a un lado del corazón se afectan raramente.

En la examinación patológica, las válvulas se espesan y exhiben filas de vegetaciones pequeñas, emergen a lo largo de su aposicionamiento. La miocarditis es caracterizada por la infiltración de células mononucleares, de la vasculitis y de cambios degenerativos del tejido conectivo intersticial. La lesión patognomónica es la etapa proliferativa, presenta cuerpos de Aschoff en 30 a 40 por ciento de las biopsias de pacientes con la fiebre reumática aguda. Se ve principalmente en el tejido conectivo intersticial del miocardio, particularmente perivasculares. La inflamación de las válvulas consiste en edema y la infiltración mononuclear de la célula del tejido valvular y de las cuerdas tendinosas en la fase aguda; la fibrosis y la calcificación ocurren con el mantenimiento del proceso inflamatorio.

Entre las manifestaciones inespecíficas destacan la taquicardia y diferentes trastornos de conducción, entre ellos la prolongación del espacio PR en el 25% de los casos.



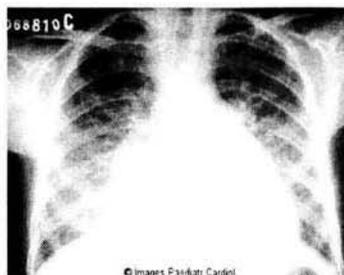
Cuadro: Válvula aórtica que demuestra valvulitis activa. La válvula se espesa y exhibe levemente las vegetaciones pequeñas – "verrugas". (1)



Cuadro 3: El cuerpo del miocardio de Aschoff – las células grande, son alargados, con los núcleos grandes; multinucleadas. (7)

El cuadro clínico incluye pulso alto, paro cardíaco congestivo, arritmias y roce pericardial. En el primer ataque, la valvulitis se sospecha en la presencia de un nuevo ruido sistólico apical de la regurgitación mitral (asociada o no a un ruido mediado diastólico-apical) y/o de un ruido diastólico básico de la regurgitación aórtica. Se observan cardiomegalias en la radiografía y en ecocardiograma. La miocarditis y/o la pericarditis en ausencia de la implicación valvular es remota, debido a la fiebre reumática aguda. Es discutible si la disfunción del miocardio

en la fiebre reumática aguda es valvular o del miocardio en origen. En un subconjunto de pacientes, la presentación inicial puede ser absolutamente severa, con paro cardíaco, fiebre y toxemia, haciendo muy difícil el diagnóstico diferencial con endocarditis infecciosa, en detalle en pacientes con enfermedad cardíaca reumática recurrente.

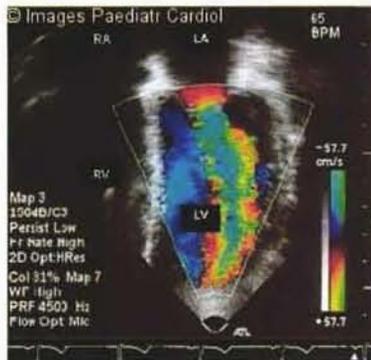


Radiografía de pecho de un paciente de 8 años con carditis aguda antes del tratamiento. (1)



El mismo paciente después de 4 semanas. (1)

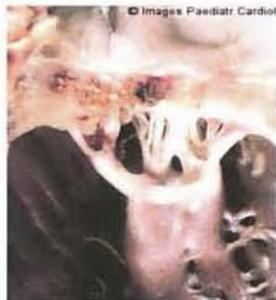
Las lesiones valvulares en la fiebre reumática resultan a menudo en daño residual. Sin embargo, en formas más leves de carditis reumática los pacientes pueden recuperarse de valvulitis sin secuelas. En el primer ataque, las lesiones son predominante regurgitantes, debido a la dilatación del anillo, a las cúspides inflamadas, a la ruptura acorde o a la disfunción papilar del músculo. En la fase crónica, las lesiones obstructoras son más frecuentes. Los cuadros representan aspectos de la implicación valvar crónica en la ecocardiografía.



Estudio Doppler de dos dimensiones del flujo del color de la afluencia ventricular izquierda de un paciente con estenosis mitral. (1)



Estenosis de la válvula mitral vista de atrio izquierdo. Ambas comisuras están fundidas; las cúspides se espesan seriamente. El atrio izquierdo es enorme. La estenosis de la válvula es incompetente. (1)



Estenosis de la válvula mitral abierta que demuestra espesamiento de las cúspides, comisuras adherentes con la calcificación y la deposición del trombo, y el espesamiento, la fusión y acortamiento de los cordones tendinosos. (1)



Estenosis de la válvula mitral vista de atrio izquierdo, demostrando la fusión de comisuras, espesamiento y calcificación de las cúspides. (1)

## FIEBRE.

La temperatura está elevada (38-40 °C) en casi todos los episodios de fiebre reumática, con manifestación continua o remitente. Suele acompañar el curso de la artritis y en general su duración es inferior a 4 semanas.

## COREA DE SYDENHAM.

La corea de Sydenham es caracterizada por los movimientos involuntarios, especialmente de la cara y de los miembros, de disturbios del discurso y del paso, desaparecen durante el sueño, cursa con hipotonía muscular e inestabilidad emocional. Los niños exhiben generalmente la disfunción psicológica correspondiente, especialmente desorden obsesivo-obligatorio, labilidad emocional creciente, hiperactividad, irritabilidad y comportamiento regresivo de la edad. Es generalmente una manifestación retardada pues el período de latencia entre la infección estreptocócica y la corea varía de 1 a 6 meses; suele coincidir con la valvulopatía crónica (a menudo es la manifestación única de fiebre reumática aguda). Sin embargo, la corea puede ocurrir en la asociación con otras manifestaciones importantes de fiebre reumática, particularmente en el primer ataque. La evidencia de una infección reciente del estreptococo grupo A es a menudo difícil de documentar. La mayoría de los pacientes experimentan la resolución de la sintomatología después de algunos meses. Sin embargo, en un índice de la repetición se ha descrito hasta el 32% a pesar del uso regular de la profilaxis secundaria con penicilina benzatínica. Algunos creen que estos episodios representan exacerbaciones, más que ataques distintos de la fiebre reumática aguda.

Es la manifestación más expresiva de la fiebre reumática, aunque infrecuente, y su duración es prolongada (8-15 semanas), pero con resolución completa.

## ERITEMA MARGINADO.

El eritema marginado ocurre en menos del 5% de los pacientes con fiebre reumática, pero es característico. Está definido por bordes anulares (eritema anular de Leiner), que se amplían con rapidez y marcan límites irregulares, con aclaramiento central. Es evanescente. Desaparece en menos de una semana y su localización es el tronco preferente.

Los nódulos también son característicos: son múltiples, localizados sobre prominencias óseas y tendinosas, en tendones extensores de manos, pies o tendón de Aquiles. La consistencia es firme, tienen 0,5-2cm no son dolorosos y duran de 1 a 2 semanas.



Eritema marginado en el tronco, demostrando lesiones eritematosas con los centros pálidos y los márgenes redondeados. (1)



Una vista más cercana del eritema marginado en el mismo paciente. (1)

## OTRAS MANIFESTACIONES.

Tienen carácter inespecífico, como las epistaxis, los dolores abdominales relacionados con microvasculitis, los cambios en el sedimento urinario y la elevación de las enzimas hepáticas. (1)

## CAPÍTULO II.

### ESTREPTOCOCOS.

El género *Streptococcus* es un grupo formado por diversos cocos grampositivos que normalmente se disponen en parejas o cadenas. La mayoría de las especies son anaerobios facultativos, y algunos crecen solo en una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono (crecimiento capnófilico). Sus requerimientos nutricionales son complejos, necesitando para su aislamiento el uso de medios enriquecidos con sangre o suero. Fermentan los hidratos de carbono, produciendo ácido láctico. (4)

La caracterización de la bacteria se basa en la identificación del serotipo M (proteína M) realizada por técnicas moleculares que incluyen la determinación parcial de la secuencia del gen *emm*. (5)

El esquema de la clasificación serológica la desarrollo Lancefield en 1933 para diferenciar las cepas  $\beta$ -hemolíticas y algunas de las cepas  $\alpha$ -hemolíticas y las no hemolíticas poseen antígenos específicos de grupo, la mayoría son hidratos de carbono de la pared celular. Estos antígenos se pueden detectar fácilmente mediante pruebas inmunológicas, y han sido útiles para la identificación rápida de algunos patógenos estreptocócicos.

#### FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA.

Los aislamientos de estreptococo grupo A son cocos esféricos de 0.5 a 1.0 $\mu$ m que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas más largas cuando crecen en los medios de cultivo. El crecimiento es óptimo en un medio de agar-sangre enriquecido, pero se inhibe si el medio contiene concentración elevada de glucosa. Después de 24hrs. De incubación, se observaron colonias blancas de 1 a 2mm con grandes zonas de  $\beta$ -hemólisis. Las cepas

encapsuladas pueden presentar una apariencia mucóide en los medios recién preparados pero pueden estar arrugadas en los medios secos.

Los hidratos de carbono específicos de grupo, que constituyen aproximadamente 10% del peso seco de la célula son un dímero de N-acetilglucosamina y de ramnosa. Este antígeno se usa para clasificar a los estreptococos del grupo A y distinguirlos de otros grupos de estreptococos.

#### PROTEÍNAS ESPECÍFICAS DE TIPO.

La proteína M es la principal proteína específica de tipo que se asocia a los estreptococos patógenos. Consiste en dos cadenas polipeptídicas que forman una hélice  $\alpha$ . El extremo carboxilo está anclado en la membrana citoplasmática. El extremo amino, que se extiende a través de la pared de la célula hasta la superficie celular, es el responsable de la variedad antigénica observada entre los más de 80 serotipos de proteínas M. Las proteínas M se subdividen en moléculas de clase I y de clase II. Las proteínas de clase I tienen la región constante (C) expuesta, mientras que no se forman anticuerpos frente a la región C de las proteínas M de clase II.

Otros componentes importantes de la pared celular del estreptococo pyogenes son las proteínas de tipo M, el ácido teicoico y la proteína F. Las proteínas de tipo M están codificadas por un complejo de más de 20 genes que componen la superfamilia de genes *emm*.

Estos genes son los responsables de la proteína M, las proteínas de tipo M, y otras proteínas que se unen a las inmunoglobulinas (Ig). El ácido teicoico y la proteína F facilitan la unión a las células del huésped, al formar un complejo con la fibronectina que se encuentra presente en la superficie de las células del huésped.

## CÁPSULA.

La capa más externa de la célula es la cápsula, compuesta por ácido hialurónico que contienen moléculas repetidas de ácido glucurónico y de N-acetilglucosamina. Evita la fagocitosis de las bacterias al proporcionar una barrera física entre las proteínas opsonizantes del complemento que se unan a la superficie bacteriana y las células fagocíticas.

## PATOGENESIS E INMUNIDAD.

La virulencia de los estreptococos del grupo A está determinada por la capacidad de las bacterias de adherirse a la superficie de las células del huésped, invadir las células epiteliales, evitar la opsonización y la fagocitosis, y producir una variedad de toxinas y de enzimas.

La adherencia inicial es una interacción débil entre el ácido lipoteicoico y los sitios de unión de los ácidos grasos en la fibronectina y las células epiteliales. La adherencia posterior implica a la proteína M y por la proteína F, así como por otros antígenos bacterianos. Esta internalización es importante tanto para el mantenimiento de las infecciones persistentes como para la invasión de tejidos profundos.

La región conservada de la proteína M se puede unir a una  $\beta$ -globulina sérica, el factor H, que es una proteína reguladora de la vía alternativa del complemento. El componente C3b del complemento, un importante mediador de la fagocitosis, se ve desvitalizado por el factor H. Cuando C3b se une a la superficie celular en la región de la proteína M, es degradado por el factor H, con lo que se previene la fagocitosis. El efecto sólo se ve superado cuando el paciente produce anticuerpos contra el tipo específico de proteína M. La unión del fibrinógeno a la superficie de la proteína M bloquea también la activación del complemento por la vía alternativa y reduce la cantidad de C3b unido.

Las proteínas relacionadas con la proteína M interfieren con la fagocitosis. El estreptococo grupo A puede producir la peptidasa C5a que inactiva a C5a y bloquea la quimiotaxis de los neutrófilos y de los fagocitos mononucleares.

#### EXOTOXINAS PIRÓGENAS.

Las exotoxinas pirógenas estreptocócicas (Spe), conocidas originalmente como toxinas eritrogénicas, están producidas por las cepas lisogénicas de los estreptococos. Se han descrito tres toxinas termolábiles inmunológicamente distintas (Spe A, Spe B, Spe C). Estas toxinas actúan como superantígenos, interaccionando tanto con los macrófagos como con las células T ayudadoras, con la liberación de:

- a) Interleucina-1 (IL-1), IL-2 e IL-6.
- b) Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y TNF- $\beta$
- c) Interferón- $\gamma$ .

#### ESTREPTOLISINA S y O.

La estreptolisina S es una hemolisina estable al oxígeno, no inmunogénica y ligada a la célula que puede lisar eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Puede estimular también la liberación de los contenidos lisosómicos después de ser englobados, con la subsiguiente muerte de la célula fagocítica, se produce en presencia de suero (la S indica dependencia de suero).

La estreptolisina O es una hemolisina lábil al oxígeno, capaz de lisar eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células cultivadas. Se forman con facilidad anticuerpos frente a estreptolisina O.

#### ESTREPTOCINASA.

Se han descrito al menos dos formas de estreptocinasa (A y B). Estas enzimas pueden lisar los coágulos de sangre y pueden ser responsables de la rápida diseminación de estreptococo pyogenes en los tejidos infectados. Los anticuerpos antiestreptocinasa son también un marcador útil de infección.

#### DESOXIRRIBONUCLEASAS.

Se han identificado cuatro desoxirribonucleasas distintas (DNAsas A a D). Estas enzimas no son citolíticas, pero pueden despolimerizar el ADN libre presente en el pus. Este proceso reduce la viscosidad del absceso y facilita la diseminación de los microorganismos.

#### C5a PEPTIDASA.

El componente C5a del complemento es un mediador en la inflamación al reclutar y activar a las células fagocíticas. La C5a peptidasa interrumpe este proceso degradando el C5a. (4)

### ESTREPTOCOCO GRUPO A: VARIACIÓN, GENÉTICA DE LA POBLACIÓN, E INTERACCIONES ALELAS DEL PATÓGENO-HUÉSPED.

El resurgimiento de la enfermedad, junto con la carencia de una vacuna autorizada del estreptococo grupo A y una preocupación en curso por la adquisición de la resistencia de la penicilina, ha estimulado interés renovado en la patogénesis molecular de la enfermedad del estreptococo grupo A. El regreso del estreptococo grupo A como causa de serias infecciones, es un fuerte recordatorio que la ciencia biomédica conoce relativamente poco sobre las fuerzas evolutivas y otras que conducen la variación temporal bacteriana en frecuencia y severidad de la enfermedad. El renacimiento del estreptococo

grupo A también ha enseñado la importancia de entender la base molecular de la variación del patógeno, no simplemente como un medio de discriminar entre las cepas clínicas notables, pero si para proporcionar los datos relevantes a la patogénesis, la adaptación del huésped y el origen de nuevas formas patógenas.

#### EXTENSA VARIACIÓN ALELA EN GENES ESTRUCTURALES DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A.

Hasta 1989, la mayoría de la información que pertenecía a la variación del estreptococo grupo A fue basada en diferencias serológicas en la proteína M, una molécula superficial antifagocítica que es un factor crítico de la virulencia en muchos estreptococo grupo A. Aunque los aproximadamente 80 tipos de proteínas M fueron reconocidos, y el conocimiento de la variación en esta proteína era absolutamente útil para ciertas clases de estudios epidemiológicos, la clasificación serológica solamente podida fallar para revelar las características especiales del estreptococo grupo A que fueron asociadas a ciertos tipos de infecciones, tales como síndrome del choque tóxico estreptocócico (STSS).

La costumbre de clasificar aislantes en base de un antígeno superficial no fue satisfactoria para el estudio de relaciones genómicas, porque los métodos serológicos no reflejan la complejidad de la estructura genética del estreptococo grupo A. Por lo tanto, hay poca base para entender las variaciones genéticas en la estructura de la población que ocurría en la conexión con los cambios temporales en el carácter o la frecuencia de enfermedades estreptocócicas, tales como infecciones invasoras o brotes de la fiebre reumática. Esencialmente, la proteína que determina el serotipo condujo a la noción convencional pero incorrecta que las cepas asignadas a la misma clase antigénica eran genéticamente idénticas o casi idénticas.

La primera realización que la variación alela en genes estructurales del estreptococo grupo A es extensa, fue proporcionada por un estudio que

examinaba la diversidad genética y las relaciones clónicas entre 108 aislados de estreptococos grupo A de pacientes de infecciones invasoras.

El estudio encontró que la variación alela era extensa en el estreptococo grupo A, e importantemente que más de la mitad de las cepas fueran miembros de los linajes clonales relacionados, señalados como tipo 1 electroforético de sitios múltiples y 2 (ET1 y ET2), marcado por los serotipos M1 y M3, respectivamente. Por otra parte, el análisis identificó una relación estadística fuerte entre la presencia del gen (*speA*) que codificaba el superantígeno exotoxina pirogénica estreptocócica A (toxina de la escarlatina) y STSS (síndrome del choque tóxico estreptocócico). Por lo tanto, el análisis de la variación alela en el estreptococo grupo A recuperó proporciones relevantes desde las infecciones humanas clínicas en las relaciones del huésped-patógeno que por naturaleza ocurrían.

Por otra parte, los resultados estimularon investigaciones dando por resultado el descubrimiento de tres nuevas variantes de SpeA.

El conocimiento de la variación alela en los genes del estreptococo grupo A, especialmente éstos que codificaban factores supuestos o probados de la virulencia, se amplió rápidamente cuando fueron formulados los métodos de secuencia automatizada de DNA. Un tema común revelado por el análisis de gran escala de la variación genética de la virulencia, es que varios mecanismos han contribuido a generar diversidad alela en poblaciones naturales del estreptococo grupo A, incluyendo los sitios de mutaciones y recombinación genéticamente concordantes.

Los resultados de un estudio reciente ilustran la extensa diversidad alela que puede estar presente en el estreptococo grupo A. Con una proteína característica extracelular semejante al colágeno presente en todos los estreptococos grupo A. La identificación de una proteína extracelular semejante al colágeno hecha por el estreptococo grupo A, es de interés potencialmente considerable, dado la asociación del patógeno con varias supuestas secuelas

para tener un componente autoinmune. La proteína tiene una pared celular con un motivo anclado en la terminal carboxilo, variables números contiguos semejantes al colágeno Gly-X-X de triple residuo aminoácido repetido, y un final amino variable. Esta proteína estreptocócica semejante al colágeno (scl) participa en la adherencia del estreptococo grupo A, a las células humanas y a la patogénesis de la infección delicada del tejido en la enfermedad humana.

El gen de la scl fue ordenado en 50 cepas que representaban 21 serotipos distintos de la proteína M. El número de los motivos contiguos de Gly-X-X se extendió a partir del 12, en aislantes del serotipo M6 a 62 en un organismo del serotipo M42. La secuencia del aminoácido también varió en las regiones de Gly-X-X, con 50 secuencias distintas de Gly-X-X identificadas. Los organismos M1 y M18 tenían el alelo idéntico que indica transferencia horizontal muy reciente del gen.

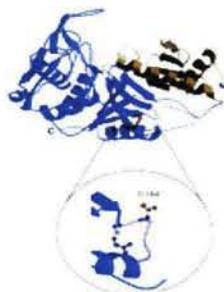
#### POLIMORFISMOS DEL AMINOÁCIDO E INTERACCIONES HUMANO-ESTREPTOCOCOS GRUPO A.

La variación de alelos es común entre todos los organismos eucarióticos y procarióticos, como también en virus, y es una fuente bien reconocida de diferencias individuales en la composición y el comportamiento genético. La variación de alelos en genes humanos que da lugar a la variación estructural en proteínas codificadas puede tener un efecto profundo en el fenotipo y aptitud total.

#### UN ADORNO DE LA CURVA ARG-GLY-ASP (RGD) EN UN FACTOR EXTRACELULAR DE LA VIRULENCIA DE LA PROTEASA DE LA CISTEÍNA.

Los aislantes del estreptococo grupo A producen una proteasa extracelular altamente conservada de la cisteína conocida como exotoxina pirogénica estreptocócica B (SpeB) que es un factor crítico de la virulencia. La enzima nociva afecta muchas moléculas importantes del huésped, tales como fibronectina, vitronectina, y cininógeno-H. Tres principales variantes maduras de SpeB fueron identificadas, se diferenciaron a partir una de la otra por

solamente uno o dos aminoácidos. Una de estas variantes (arbitrariamente señaladas mSpeB2) contiene una secuencia Arg-Gly-ASP (RGD), un motivo del tripéptido que es reconocido por una variedad de la integrina del huésped (figura). (6)



Considerablemente, mSpeB2 es hecha inusualmente por todas las cepas abundantes y del serotipo M1 y algunos otros clones geográficamente extensos que con frecuencia causan las infecciones invasoras.

#### SpeA Y EL RESURGIMIENTO DE LA ENFERMEDAD INVASORA DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A.

SpeA son unas numerosas toxinas pirogénicas, producidas por el estreptococo grupo A. Muchas de estas toxinas son los superantígenos que estimulan la proliferación de los subconjuntos de la célula T que llevan los dominios variables específicos del receptor de la célula T (TCR), un proceso que puede conducir a atacar, a un choque, y a una muerte de la citoquina.

#### VARIACIÓN ESTRUCTURAL EN LA PROTEÍNA ESTREPTOCÓCICA INHIBIDORA DEL COMPLEMENTO (Sic) Y DE LAS ONDAS EPIDÉMICAS DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A.

Además de ser el serotipo más común recuperado de los episodios invasores de la enfermedad, las cepas M1 exhiben una conducta de onda epidémica. Los mecanismos moleculares responsables de la abundancia de los

organismos M1 en la enfermedad invasora y los factores que contribuyen a la aparición y a la perpetuación de ondas epidémicas ahora se están revelando. Ideas anteriores y datos publicados conducen al concepto que la mayoría de las ondas epidémicas M1 son mono u oligoclonal.

El gen sic codifica una proteína extracelular conocida como inhibidor estreptocócico del complemento que inhibe la función normal citolítica del complejo del ataque de la membrana del complemento C5b-C9 in vitro. Este gen está presente en las cepas M1 pero ocurre muy raramente en otros organismos del estreptococo grupo A. El análisis de la variación alela en el gen sic del estreptococo grupo A, obtenidos de estudios de aislados M1, basados en la población de vigilancia de la enfermedad invasora; descubrió un nivel llamativamente alto de la diversidad entre los organismos que se relacionan de otra manera genéticamente muy cercana. Por lo tanto, las ondas epidémicas M1 se componen de un arsenal de subclones caracterizados por las variantes de Sic que rápidamente se seleccionan en poblaciones humanas.

Varias líneas de la evidencia sugieren que las variantes de Sic sean seleccionadas en la superficie mucosa por un mecanismo que implica al anticuerpo del huésped. Descubrimos que las nuevas variantes de Sic ocurren entre aislantes de la faringitis al promedio de 9.8 meses antes de su recuperación de episodios invasores. Estos datos demuestran la inequívoca selección mucosa de las variantes de Sic. El lapso de tiempo significativo que ocurre entre el aspecto de una copia del estreptococo grupo A M1 primero en no invasor y posteriormente en enfermedad invasora puede tener implicaciones para el desarrollo de una estrategia práctica para predecir epidemias de la enfermedad invasora del estreptococo grupo A.

El mecanismo que contribuye a la abundancia de M1 en infecciones humanas implica un proceso por el que Sic realiza perceptiblemente persistencia en la zona respiratoria superior de los mamíferos. Por lo tanto el análisis de la variación alela en el gen sic, ha proporcionado el nuevo acierto crítico en la genética molecular de la población de las ondas epidémicas del estreptococo

grupo A del serotipo M1. Asombrosamente, el análisis de la variación alela en la proteína de codificación M1 del gen (emm1) eliminó la idea que la diversidad en este sitio contribuye a estas ondas epidémicas. Igualmente, los resultados recientes indican que la variación estructural en la proteína M18 no explica la variación en la frecuencia de la ocurrencia de los episodios de la fiebre reumática aguda de en la región de la ciudad de Salt Lake City.

#### CONSIDERACIONES A FUTURO: INVESTIGACIONES ESCALARES DEL GENOMA.

El análisis de los datos disponibles de la secuencia del estreptococo grupo A ha producido ya nuevos descubrimientos e indudablemente, se acrecentarán más rápidamente. Una de las visiones inesperadas obtenidas de análisis genéticos de la población del estreptococo grupo A son los alelos de muchos genes reordenados más o menos aleatorios sobre los sitios, en comparación con la naturaleza clónica de muchos otros patógenos bacterianos.

Las nuevas combinaciones resultantes de la virulencia de los genes, expresan rápidamente y en conjunto el porcentaje total de evolución en la especie comparada; debido a las sustituciones simples del nucleótido. La comparación de los genomas del estreptococo grupo A por la tecnología de microordenación del DNA ha comenzado ya a revelar las secuencias que son comunes o únicas a las distintas cepas. Las comparaciones del genoma con las microordenaciones del DNA se están conduciendo en una escala grande en el laboratorio. El uso global de los métodos analizados genómicos y proteómicos proporcionará los substratos para generar hipótesis de experimentos adicionales con respecto a las interacciones del estreptococo grupo A-huésped, una edición especialmente importante porque las largas asociaciones descritas de los tipos de M con ciertas condiciones clínicas tales como fiebre reumática desafían la explicación molecular adecuada.

Además, porque la mayoría o todas las cepas del estreptococo grupo A tienen uno o más bacteriófagos integrados en sus genomas, será crítico determinar el grado a el cual los acontecimientos de la transducción han mediado diferencias de la virulencia de intercepas en el complemento del gen.

Estamos seguros que la investigación de la variación del estreptococo grupo A, de la genética de la población, y de las interacciones alelas del huésped en una escala del genoma proporcionará muchas nuevas visiones que pertenecen a la enfermedad humana causada por este patógeno. (6)

## NUEVO ANTÍGENO PROTECTOR DE LOS ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A.

La protección contra la infección es mediada en gran parte por los anticuerpos contra la proteína M de la superficie de los organismos.

Los estudios anteriores han demostrado que las proteínas M de la superficie de los estreptococos del grupo A desempeñan un doble papel en la patogenia de la infección. Las proteínas M son un importante determinante de la virulencia y confieren sobre estreptococos del grupo A la capacidad de resistir la fagocitosis y muerte por los neutrófilos. Además, las proteínas M despiertan ideas bactericidas de los anticuerpos para proteger al huésped contra la infección subsecuente por el mismo serotipo. Los anticuerpos con la actividad bactericida más grande se dirigen contra el NH<sub>2</sub>-terminal, epítopes hipervariables de las proteínas M. Entre las muchas proteínas superficiales definidas de los estreptococos del grupo A, solamente se han demostrado los anticuerpos contra la proteína M para ser opsonizadas. Sin embargo, se ha identificado un antígeno protector nuevo, distinto de la proteína M, que llama a los anticuerpos bactericidas.

La identificación del Spa fue facilitada por el hecho de que el estreptococo mutante negativo-M del tipo 18 era completamente virulento en comparación con la cepa del padre. Esto que se encuentra es algo contradictorio a los resultados recientes que demostraron virulencia reducida de un mutante negativo-M de la misma cepa M18. Los investigadores concluyeron que la cápsula de hialuronidasa y la proteína de la superficie M desempeñaron papeles significativos pero desiguales en resistencia a la fagocitosis y en virulencia. La identificación del Spa en esta cepa levanta la posibilidad que puede desempeñar también un papel en la virulencia. Esto todavía no se ha probado directamente, pero los experimentos ahora en curso son crear un mutante de Spa-negativo/M-negativo que sea determinado para que su capacidad de virulencia crezcan en del ratón y sangre humana.

Además, los tipos 3 y 18, y en un grado inferior el tipo 28 de estreptococos, han estado todos implicados en el resurgimiento reciente de serias enfermedades estreptocócicas. La expresión diferencial *del Spa* podría potencialmente dar lugar a los nuevos subtipos del organismo con diversas características de la virulencia que se pueden definir en parte por el estado inmune del huésped y de la población en su totalidad. La capacidad de un serotipo M individual de alterar los antígenos protectores expresados en su superficie podía potencialmente afectar el cambio epidemiológico de las infecciones estreptocócica del grupo A.

El descubrimiento de un nuevo antígeno protector de los estreptococos del grupo A tiene obvias implicaciones para el desarrollo de las vacunas que prevendrían estas infecciones. El acercamiento actual de J. Dale e investigadores es el uso limitado de fragmentos NH<sub>2</sub>-terminal de las proteínas M que se ligan en tándem para evocar inmunorespuestas protectoras contra cada serotipo representado en la vacuna. Esto tiene la ventaja de limitar la cantidad total de proteína contenida en la vacuna. Sin embargo, porque cada fragmento NH<sub>2</sub>-terminal de la proteína M es de tipo específico, probablemente esto hará necesario el desarrollo de vacunas relativamente complejas para

prevenir a la mayoría de infecciones estreptocócicas en una región geográfica o una población dada. Si las proteínas Spa y parecidas al Spa se encuentran para despertar la protección-cruzada significativa, podría esto facilitar ampliamente el desarrollo de las vacunas protectoras que son considerablemente menos complejas que aquellas en desarrollo dentro de poco.

Los estreptococos del grupo A pueden expresar 2 proteínas superficiales distintas que contienen epítopes opsonicos. Todavía no se sabe si el Spa está implicado directamente en la patogenia de infecciones estreptocócicas. Creemos que los estudios continuos del Spa y de las proteínas relacionadas que se pueden expresar por otros serotipos de los estreptococos del grupo A proporcionarán nuevas visiones en la patogenia de estas infecciones y que despiertan las inmunorrespuestas protectoras. (7)

## LA SECUENCIA TERMINADA DEL GENOMA DE UNA CEPA M1 DEL ESTREPTOCOCO PYOGENES.

Las cepas de los estreptococos pyogenes se agrupan en dos clases en base de las secuelas post-infecciosas asociados a cada cepa, la clase I es responsable de fiebre reumática y la clase II es responsable de glomerulonefritis aguda. Clasificar los organismos de clase I, además de ser asociada a fiebre reumática post-estreptocócica, posee un contenido inmunodeterminante en una región de la superficie-expuesta conservada (dominio repetido de C) de la proteína M que está careciendo en proteínas de la clase II.

El serotipo M1 está entre las condiciones más frecuentes de la implicación en infecciones invasoras severas y un organismo de la clase I se puede asociar a fiebre reumática. Esta cepa también se sabe incluye un bacteriófago inducible que contiene la toxina eritrogénica estreptocócica C (*espec.*), también conocida como exotoxina pirogénica C, pero no otros elementos genéticos móviles previamente identificados.

Los estreptococos pyogenes contienen un factor  $\sigma$  importante [ $\sigma^{70}$  (*rpoD*)] así como un factor de menor importancia  $\sigma$  identificable (homólogo  $\sigma$  de *E. coli*). La  $\sigma^E$  (también conocida como  $\sigma^{24}$ ) es uno de los factores principales necesarios para la transcripción de proteínas inducidas por el calor en *E. coli*, y el homólogo encontrado en estreptococo pyogenes pueden desempeñar un papel similar cuando el organismo encuentra temperaturas elevadas en el huésped. Otro factor  $\sigma$  supuesto es un homólogo del estreptococo pneumoniae  $\sigma$  con el factor X propone que es un regulador transcripcional de genes de capacidad-específica. Una proteína con la secuencia similar  $\sigma$ -54 a la proteína del modulador (SPy1613) está presente en el genoma; sin embargo, un homólogo  $\sigma$ -54 no podía ser identificado concluyentemente. Puede ser que este regulador potencial obre recíprocamente con uno de los factores  $\sigma$  identificados o puede desempeñar otro cierto papel regulador sin descubrir.

El número total, de los  $\sigma$  factores presentes en los estreptococos pyogenes (probablemente 4) es constante con los encontrados en otros patógenos bacterianos con los pequeños genomas, que pueden extenderse a partir de la 1 a 4.

Como con otros organismos, la presencia de las señales alternas de la transcripción permite que el estreptococo responda a los cambios ambientales. Los estreptococos pyogenes codifican los genes para un número de proteínas importantemente relacionadas, que incluye varias proteasas implicadas en la importancia de la respuesta y la mayoría de los genes altamente conservados del regulon del SOS. Los genes altamente conservados responsables de la osmoregulación y los genes implicados en la fijación y la síntesis de los osmoprotectores glicina-glicina-betaina y prolina también están presentes. Además de la importancia de los caminos comunes a la eubacterium, las bacterias generadoras de ácido láctico deben ocuparse de la acidificación de su ambiente local.

Los medios principales de la protección contra la tensión ácida en estreptococos pyogenes son más probables a la acción del protón F<sub>0</sub>F<sub>1</sub> que desplaza la ATPasa, un mecanismo que se ha demostrado para proteger eficientemente el estreptococo mutans contra un ambiente acidificado. Además, el camino de la deiminasa de la arginina es utilizado por una cierta especie del lactococci, de estreptococos, y de lactobacilos para sobrevivir tal disminución del pH. Los genes responsables de este sistema se han examinado recientemente en lactobacilo sakei, y un operón que se asemeja a éste, se encuentra en estreptococos pyogenes.

Las proteínas de *relA*/*spoT* son componentes dominantes de la implacable respuesta bacteriana. La secuencia genómica reveló la presencia de un gen (SPy1981, *relA*) codificando una enzima bifuncional implicada en la síntesis (función semejante-Rel) e hidrólisis (función semejante-Spo) de (p)ppGpp durante el agotamiento del aminoácido. Así el *rel* satisface las funciones que residen por separado en las proteínas codificadas por los genes *del relA* y del *spoT* de E. coli.

#### FACTORES DE LA VIRULENCIA.

La supuesta virulencia de los genes asociados, son abundantes en el genoma, con muchas de las proteínas codificadas predichas para ser localizadas en la superficie de la célula o para ser secretadas como productos extracelulares. Los genes previamente identificados y ordenados virtualmente de todos los organismos de una clase I, fueron identificados en el genoma. Estos genes se establecen aleatoriamente a través del cromosoma y no se agrupan juntos como una isla de patogenicidad a excepción del grupo de factores asociados a virulencia en la región del emm. El desarrollo de la exotoxina mitogénica Z (*smeZ*; SPy1998) por medio del factor mitogénico (*mf1*; SPy2043), esta región incluye muchos de los factores estudiados de la virulencia y de sus elementos reguladores asociados tales como el regulon de Mga. Aunque se ha propuesto que esta región puede ser una isla del patogenicidad, no parece tener la organización de las regiones estudiadas de la virulencia de otras bacterias.

Trece predijeron que las proteínas superficiales contienen un motivo LPXTG, tal como la proteína M, proteína F, y peptidasa de C5a. Las proteínas que contienen este motivo se sabe fijan sus extremos terminal-C a la superficie de la célula. Aunque no está identificada como factor de virulencia, la proteína T es una proteína proteasa resistente de la superficie de la célula encontrada en todo el estreptococo grupo A que es importante en el tipo serológico.

Se encuentran la codificación de seis genes menores, también nuevos superantígenos semejantes de las proteínas muchas de las cuales se asocian a los elementos genéticos móviles, haciendo un total de 14 superantígenos similares a las moléculas identificadas en el estreptococo grupo A. Estas proteínas estreptocócicas supuestas o conocidas, tienen todas por lo menos una proteína relacionada e identificada de otra especie bacteriana gram-positiva, sugiriendo que estos genes se pudieron haber diseminado por la transferencia horizontal. Los productos de varios de estos genes ahora se han caracterizado y se han demostrado de hecho para estar entre la clase de superantígenos.

Tres de las supuestas nuevas hemolisinas están presentes en el genoma, teniendo semejanza a las proteínas teóricas *del* S. mutans o de B. subtilis, así como otras numerosas hemolisinas teóricas conocidas.

En *S. pneumoniae* y varios otros estreptococos, la extensión  $\beta$ -lactamasa de la resistencia a los antibióticos en poblaciones naturales ha ocurrido cuando los segmentos de las proteínas que ligaban la penicilina (PBPs) a las cepas sensibles fueron substituidos por los bloques homólogos que originaban las cepas resistentes, dando por resultado mosaicos del gen. Estas transferencias han sido mediadas muy probablemente por la transformación natural con el DNA exógeno y pueden cruzar la frontera de las especies. Los dos PBPs más importante se asociaron a la resistencia de la penicilina en *S. pneumoniae*. Comparaciones filogenético de los homólogos del estreptococo pyogenes de estos PBPs a las proteínas de los *S. pneumoniae* y de los estreptococos

orales relacionados a estas proteínas; sin embargo, el análisis de los bloques demuestran que el pbp1A y pbp2X de estreptococo pyogenes no contienen ninguna región muy larga de la homología con los genes de los otros estreptococos. Así, la adquisición de la resistencia de la penicilina por la recombinación homóloga con el material genético de una especie relacionada es inverosímil.

Varios genes supuestos que codificaban las proteínas con las repeticiones internas de la secuencia Gly-X-Y del tema fueron identificados en el genoma. Estas repeticiones del trío de aminoácido se asemejan a la característica que repite las secuencias encontradas en el colágeno.

La disponibilidad de estas proteínas al sistema inmune humano durante la infección podía conducir a los anticuerpos dirigidos posiblemente contra el colágeno en el tejido conectivo. La formación de tales auto anticuerpos podía dar lugar a la poliartritis asociada generalmente a la fiebre reumática, una de las secuelas de la postinfección de una infección del estreptococo grupo A, similares al inicio de la enfermedad cardiaca reumática; resultado de la reactividad cruzada de la miosina cardiaca y de la proteína M. Además, por lo menos una de estas proteínas (SciA; SPy1983) se ha demostrado para ser expresada en la superficie de la célula y bajo control regulador de Mga, sugiriendo un acoplamiento a la virulencia. (8)

## **PREVALENCIA DE LOS GENES (emm, speA, speC, sof, prtF y sic) ASOCIADOS A LA VIRULENCIA DE CEPAS DE ESTREPTOCOCOS PYOGENES DE ORIGEN CLÍNICO.**

Fueron obtenidas 248 cepas clínicas de estreptococos pyogenes de diferentes entidades de salud en la ciudad de México (Hospitales e Institutos públicos y privados). El ADN fue extraído por técnicas comerciales y fue sometido a la amplificación de los genes emm (proteína M), speA (exotoxina pirogénica A), speC, sic (proteína estreptocócica inhibidora del complemento), sof

(lipoproteínasa) y prtF (proteína F asociada a adhesión e inclusión celular). El producto emm fue sometido a corte de restricción para su agrupamiento y posterior secuenciación.

Los tipos M1 (emm1), M12 (emm12) y M75 (emm75) fueron los más prevalentes dentro de la población estudiada (21%, 19% y 14%, respectivamente). Mientras que algunos tipos M estuvieron asociados exclusivamente a aislamientos faríngeos (M3, M22, M77 y M89), otros se asociaron a aislamientos no faríngeos (M11, M41, M49, y M59). La distribución de los tipos M entre los hospitales estudiados no fue homogénea, los speA y speC fueron detectados en el 13 y 73% y los genes sof y prtF fueron amplificados en el 63 y 58% de las cepas respectivamente. El gen sic fue aislado en el 21% de los aislamientos (todos correspondientes al tipo emm1).

Los tipos M1 y M12 de estreptococos pyogenes continúan siendo los más prevalentes en nuestra población. La presencia del gen speA está asociado a los tipos M1 y M3 lo que resulta de importancia al ser un factor de virulencia importante para estos tipos.

El gen sic fue asociado exclusivamente a aislamientos del tipo M1, lo que representa un factor adicional de virulencia para éstos. Existe una estrecha relación entre la presencia de los genes sof y prtF con los tipos M, permitiendo restablecer patrones que ayudan a la identificación y tipificación molecular de los aislamientos de estreptococos pyogenes.

La detección de los genes de virulencia permite determinar patrones de prevalencia para cada tipo M, lo que puede facilitar la tipificación de cepas de estreptococos pyogenes. El uso de técnicas moleculares aplicadas a la identificación y caracterización de genes de virulencia de estreptococos pyogenes permite establecer una vigilancia epidemiológica de las cepas aisladas en los hospitales de la Ciudad de México. (9)

## CAPITULO III.

### INMUNOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD.

Vivimos en un mundo microbiano en el cual nuestros organismos se encuentran expuestos constantemente a la agresión por bacterias, hongos, parásitos y virus. Los mecanismos de defensa iniciales son las barreras naturales (p. ej., la piel) que impide la entrada en el organismo de agentes extraños. Si estas barreras están alteradas o si el agente penetra por otra vía, se presentan las respuestas innatas (sistema del complemento, células agresoras naturales, neutrófilos, macrófagos) para hacer frente al ataque y prevenir la expansión de la invasión.

Si este paso no es efectivo, las respuestas inmunológicas del huésped (anticuerpos y células T) han de iniciar una gran campaña específica contra el invasor (inmunopatogenia). Los conocimientos de las características (los antígenos) del enemigo mediante la inmunización permiten al organismo elaborar una respuesta más rápida y efectiva (activación de las células de memoria B y T en un segundo ataque). Las respuestas protectoras que aparecen frente a algunos agentes infecciosos son insuficientes; además, en otros casos ocurre la respuesta a la agresión de forma excesiva. En estas situaciones, aparecen enfermedades. (4)

### MECANISMOS PARA LA INDUCCIÓN DE AUTOINMUNIDAD POR LOS AGENTES INFECCIOSOS.

La activación y la extensión clonal de linfocitos auto reactivos es un paso crítico en la patogenia de enfermedades autoinmunes. En modelos experimentales de autoinmunidad, la enfermedad puede ser transportada por activación de las células T autoreactivas (pero no apoyada), indicando que la activación de las células T autoreactivas son requeridas para el desarrollo de las enfermedades

autoinmunes. Los agentes infecciosos se han considerado por largo tiempo como culpables posibles en la activación de las células T autoreactivas.

#### MECANISMOS BÁSICOS PARA LA INDUCCIÓN DE LA AUTOINMUNIDAD POR LOS PATÓGENOS.

En términos generales, los mecanismos basados en productos microbianos —tales como péptidos o los superantígenos— necesitan ser distinguidos de mecanismos basados en la situación de inflamación que resulta de una infección. Los péptidos de las proteínas microbianas que tienen suficiente similitud estructural con los mismos péptidos que pueden activar las células T autoreactivas, un mecanismo que se refiere como mímica molecular. Los superantígenos microbianos activan una gran cantidad de células T que los segmentos mensajeros detallados del gen de V $\beta$ , y una subpoblación de estas células activadas puedan ser específicos para un mismo antígeno. El ajuste inflamatorio que resulta de una infección viral o bacteriana conduce a la activación local de células de presentación del antígeno y puede dar lugar al proceso ampliado y a la presentación de los mismos antígenos presentes en ese sitio.

En enfermedades autoinmunes crónicas un proceso similar puede dar lugar a la activación y a la extensión de las células T con especificidades adicionales, un proceso designado para separarse del epítipo. El ajuste inflamatorio puede también promover la extensión de las células T previamente activadas (espectador activado).

#### LA IMPORTANCIA DE LA SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA.

La susceptibilidad genética a la autoinmunidad en seres humanos y modelos de animales de experimento es debido a la presencia de múltiples sitios de la enfermedad. Puesto que las particulares combinaciones de genes confieren susceptibilidad, sólo una fracción relativamente pequeña de la población parece ser genéticamente susceptible a una determinada enfermedad

autoinmune. Por lo tanto, una particular enfermedad autoinmune puede únicamente desarrollarla un pequeño número de individuos que encuentran cierto agente infeccioso.

La epidemiología de varias enfermedades autoinmunes humanas que se asocian a los agentes infecciosos definidos apoya este concepto. El MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) es un sitio importante de la susceptibilidad en muchas enfermedades autoinmunes humanas, así como en un número de modelos experimentales. El papel del MHC primero fue deducido de los estudios que comparaban la frecuencia de los alelos particulares de MHC en pacientes y poblaciones control. Más recientemente, el acoplamiento genético al MHC fue demostrado en amplios análisis del genoma de familias con enfermedades autoinmunes particulares.

En la mayoría de enfermedades autoinmunes, los alelos de los genes de la clase II de MHC demuestran la asociación más fuerte. Puesto que las moléculas clase II de MHC presentan los péptidos a las células T CD4<sup>+</sup>, estas asociaciones indican que la presentación del antígeno a las células T CD4<sup>+</sup> puede ser importante en la iniciación y/o la progresión de estas enfermedades.

#### CRITERIOS PARA ESTABLECER EL PAPEL DE LOS AGENTES INFECCIOSOS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

El concepto de disparadores infecciosos de enfermedades autoinmunes humanas ha atraído interés considerable. Sin embargo, se requieren criterios claros para establecer el papel etiológico de los agentes infecciosos en un proceso de enfermedad. Es esencial aislar el agente infeccioso de pacientes con la enfermedad y demostrar los anticuerpos de IgM al agente infeccioso, que indican la exposición reciente. En las enfermedades autoinmunes asociadas a infecciones agudas es crítico analizar grupos de control apropiados, tales como familias y comunidades controladas.

Para el aislamiento directo de un agente infeccioso de pacientes con una enfermedad autoinmune, un diagnóstico clínico tiene que ser hecho mientras que el agente infeccioso todavía está presente. Este requisito se puede resolver en las enfermedades autoinmunes agudas que llevan la enfermedad a la atención médica inmediata y en las enfermedades crónicas que son causadas por un patógeno que persiste. Sin embargo, el aislamiento de un agente infeccioso puede ser difícil cuando el inicio de la enfermedad es lento e insidioso, puesto que el agente infeccioso pudo haber sido despejado antes del diagnóstico clínico. (10)

#### ENFERMEDADES AUTOINMUNES ACCIONADAS POR INFECCIONES AGUDAS.

Estreptococos pyogenes (Estreptococo beta hemolítico del grupo A, "GAS") es considerado un importante patógeno para el humano asociado a una diversidad de cuadros clínicos entre los que se encuentran: faringitis, fiebre escarlatina, impétigo, bacteremias, enfermedades invasivas graves como la fascitis necrotizante o el síndrome del choque tóxico estreptocócico, así como sus secuelas no supurativas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica. (11)

La fiebre reumática es accionada por la infección con los estreptococos del grupo A y afecta múltiples órganos, en detalle al corazón, las articulaciones, riñón, y sistema nervioso central (SNC)

#### LA ACTIVACIÓN DE LA FIEBRE REUMÁTICA POR LOS ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A.

La fiebre reumática que sigue a la infección faríngea con los estreptococos del grupo A es otro ejemplo clásico de una enfermedad autoinmune postinfección. La asociación de los estreptococos del grupo A con fiebre reumática es fuerte, puesto que los brotes de fiebre reumática siguen de cerca epidemias

estreptocócicas con dolor de garganta. El tratamiento adecuado de la faringitis estreptocócica documentada reduce marcadamente la incidencia de la fiebre reumática subsecuente. Además, la repetición de la enfermedad se puede prevenir con la profilaxis antimicrobiana. Debido al uso extenso de antibióticos, la enfermedad ha llegado a ser rara en los EUA, pero sigue siendo aún común en países en vías de desarrollo.

Típicamente, después de que una faringitis estreptocócica aguda esta un período latente de 2 –3 semanas, es seguido por una enfermedad febril aguda que puede incluir el corazón, articulaciones, y/o SNC. La implicación de las válvulas del corazón es el aspecto más serio de la enfermedad y puede dar lugar a la debilitación funcional severa. Al parecer debido a las diferencias entre las cepas estreptocócicas que colonizan las membranas mucosas y la piel, la fiebre reumática sigue solamente a la faringitis estreptocócica; pero no por infecciones estreptocócicas de la piel. Los estreptococos pueden también activar una glomerulonefritis postinfecciosa en la cual los complejos inmunes se depositan en el riñón. Se ha sugerido que diversas cepas del estreptococo son responsables de estos diversos resultados clínicos.

La proteína estreptocócica M se piensa desempeña un papel en la patogenia de la fiebre reumática. La proteína M tiene un extendido  $\alpha$ -helicoidal estructural y tiene homología significativa de la secuencia con varias proteínas humanas, tales como la cadena pesada de miosina, la tropomiosina, la laminina, y la queratina. Los anticuerpos humanos y la murina que son específicos para la proteína estreptocócica M fueron encontrados en reacciones cruzadas con la miosina cardiaca. La reacción cruzada del anticuerpo entre la proteína M y la miosina cardiaca se ha examinado lo más extensivamente posible, pero la reacción cruzada con otras proteínas estructurales relacionadas también pueden ser relevante. (4)

## INFECCIÓN, IMITADORES Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE.

El concepto de la mímica molecular indica que los determinantes antigénicos de microorganismos infecciosos se asemejan a las estructuras de los tejidos del huésped pero tienen bastantes diferencias para ser reconocidos como extraños por el sistema inmune del huésped. Está claro ahora que la mímica en el nivel molecular es un fenómeno común; es decir, muchos determinantes secuenciales y estructurales de agentes infecciosos simulan epítopos de los tejidos del huésped. La importancia inflamatoria responde en sí mismo en el manejo de una enfermedad autoinmune. Acentúan que un microorganismo infeccioso puede desempeñar dos papeles en la inducción de la enfermedad. Primero debe proporcionar la señal antigénica indispensable. Esto puede venir con la mímica molecular o a través del lanzamiento de cantidades excesivas de un mismo antígeno de las células del tejido durante el proceso infeccioso. El segundo papel del agente infeccioso es proporcionar el entorno ayudante en la formación de la sobre regulación de moléculas co-estimuladas y de otros productos de la inflamación.

La activación de células de presentación del antígeno durante la infección microbiana los sobre reguladores de moléculas co-estimuladas y la secreción de citocinas inflamatorias, por consiguiente necesitaron reducir el comienzo para la activación de las células T por la señal antigénica. Este efecto, puede promover inmunidad protectora y beneficia así al huésped, puede también demostrar ser perjudicial cuando aumenta la susceptibilidad a deteriorar las respuestas autoinmunes. (12)

## ACTIVADORES Y ESTIMULADORES DE LA FUNCIÓN INMUNOLÓGICA.

Las células inmunológicas se comunican a través del contacto directo de una célula con otra y a través de la participación de moléculas solubles, mediante

(citocinas, quimiocinas, interferones y lípidos como esteroides y prostaglandinas).

#### CITOCINAS:

Son proteínas producidas por células linfáticas y de otros tipos que estimulan y regulan la respuesta inmunológica.

PRINCIPALES CÉLULAS PRODUCTORAS DE CITOCINAS.
<b>INNATAS:</b> Macrófagos: IL-1, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-6,IL-12, GM-CSF.
<b>INMUNES: CÉLULAS T</b> Células CD4 TH1: IL-2, interferon $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-3,GM-CSF, TNF- $\alpha$ Células CD4 TH2: IL-4,IL-5, IL-10,IL-3, IL-9, IL-13, GM-CSF,TNF- $\alpha$

#### INTERFERONES (INF).

Son unas proteínas de bajo peso molecular que el organismo fabrica en respuesta a infecciones víricas (interferón  $\alpha$  e interferón  $\beta$ ) o bien mediante activación de la respuesta inmunológica (interferón  $\gamma$ ) que favorece la aparición tanto de respuestas antivíricas y antitumorales como las respuestas inmunológicas globales.

El interferón  $\gamma$  es producido por células NK (natural killer o matadoras naturales) y células T activadas, aunque ya en fases más tardías de la infección. INF  $\gamma$  es conocido también como factor de activación del macrófago y representa el componente que define la respuesta TH1.

Los interferones estimulan a las células pre-NK para que se conviertan en células NK y de este modo activan la aparición de una defensa local y precoz contra la infección. La activación de los macrófagos por INF- $\gamma$  favorece la producción de más interferón, la secreción de otros modificadores de la

respuesta biológica, la fagocitosis, la captación de otras células y la aparición de respuestas inflamatorias. Todos los tipos de interferón estimulan la expresión en la superficie celular de los antígenos MHC (o antígeno leucocitario humano HLA) de clase I y clase II. Así mismo  $\text{INF-}\gamma$  aumenta la expresión de los antígenos MHC de clase II en los macrófagos y así la presentación del antígeno a las células T.

#### QUIMIOKINAS.

Son proteínas de peso molecular muy pequeño ( $\approx 8.000$  Da) que se asocian a las respuestas inflamatorias. Los neutrófilos, basófilos, monocitos y células T expresan unos receptores y pueden ser activados por quimiocinas específicas. Las quimiocinas y otras proteínas (p. ej. los productos C3a y C5a de la cascada del complemento) son factores quimiotácticos que establecen una vía química para atraer al lugar de la infección a las células fagocíticas e inflamatorias.

#### CÉLULAS ENCARGADAS DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA.

Las respuestas inmunológicas están mediadas por unas células específicas que tienen asimismo unas funciones definidas.

Los leucocitos pueden diferenciarse según las características siguientes: a) tintoriales, b) funciones inmunológicas, c) marcadores intracelulares y de la superficie celular. Para diferenciar las subclases de los diferentes tipos de células según los marcadores de la superficie celular se utilizan anticuerpos monoclonales.

Estos marcadores definidos en el marco de unos "grupos de diferenciación" se indican mediante números "CD". Una clase especial de células son las denominadas células de presentación de antígenos (APC), que expresan los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II (HLA-

DR, HLA-DP, HLA-DQ). Las APC incluyen las células B, las células de la familia de los macrófagos y también algunos otros pocos tipos de células. Además, tanto estas células de presentación de antígenos como todas las células nucleadas expresan también antígenos MHC clase I (MHC I) (HLA-A, HLA-B, HLA-C).

## DESARROLLO DE LAS CÉLULAS T.

Aunque los precursores de las células T se encuentran en el timo, los procesos genéticos producen numerosos receptores de estas células (TCR), cada uno de los cuales se expresa a su vez en un clon distinto de células T. Mientras que las células T que reaccionan con el huésped (autoreactivas) son formadas a una muerte programada (apoptosis), las restantes se diferencian hasta formar las diversas subpoblaciones existentes de células T.

Las células T facilitadoras o ayudadoras (helper) (CD4) activan y controlan las respuestas inmunológicas e inflamatorias mediante la liberación de citocinas, (mensajeros solubles).

Las células T ayudadoras interactúan con unos antígenos peptídicos que son presentados en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II expresadas en las células de presentación del antígeno (APC) (macrófagos y células B). Las citocinas secretadas por una célula T CD4 específica en respuesta a la exposición a un antígeno es el que diferencia posteriormente esta célula T CD4 como célula TH1 o TH2.

Las células TH1 facilitan las respuestas inflamatorias, que son significativas para el control de las infecciones fúngicas e intracelulares (virus y microbacterias) así como para la producción de ciertos tipos de anticuerpos. Las células TH2 favorecen las respuestas de memoria y de anticuerpos. Un subtipo TH3 participa en la formación de inmunoglobulina (Ig) A. Las respuestas

TH1 y TH2 son antagónicas, y las respuestas TH3 suprimen las respuestas TH1 y TH2. (4)

## CAPÍTULO IV.

### ETIOPATOGENIA DE LA FIEBRE REUMÁTICA.

La infección faríngea por el estreptococo beta hemolítico tipo A precede a la fiebre reumática, con un intervalo asintomático de 1 a 3 semanas. Los estreptococos implicados pertenecen al grupo A y, dentro de éste, a determinados serotipos M.

En las epidemias clásicas de faringitis estreptocócicas, en comunidades hacinadas, la frecuencia de fiebre reumática se estimó en el 3% de los que padecieron la infección. La fiebre reumática siguió a la faringitis estreptocócica esporádica o endémica en el 0,3-1% de los casos. Así, los factores individuales y genéticos son relevantes, aunque inciertos.

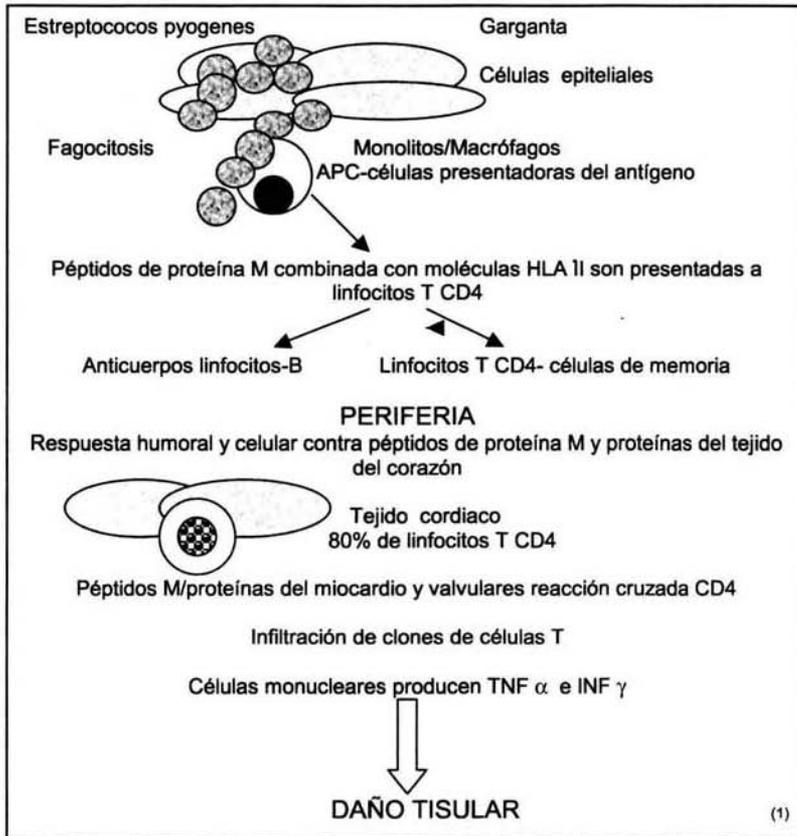
La patogenia de la fiebre reumática está vinculada a determinados serotipos M (3, 5, 6, 14, 18, 19 y 24, entre otros) de estreptococos A y a la respuesta de anticuerpos. (13)

Los mecanismos patógenos implicados en el desarrollo de la Fiebre Reumática siguen siendo confusos. Sin embargo, es evidente que ocurre una inmunorrespuesta humoral y celular anormal. La mímica antigénica entre los antígenos estreptocócico, principalmente epítopes de la proteína-M y tejidos humanos, tales como válvulas del corazón, miosina y tropomiosina, proteínas del cerebro, tejido sinovial y cartílago se ha propuesto como el factor que acciona y que conduce a la autoinmunidad en individuos con la predisposición genética. Varios marcadores genéticos de susceptibilidad se han estudiado pero no se ha encontrado ninguna asociación constante. Sin embargo, las asociaciones con diversos antígenos de la clase II de HLA se han observado en varias poblaciones.

La mímica molecular primero fue demostrada por inmunorespuesta humoral. Los anticuerpos estreptocócicos tienen reacción cruzada con varios tejidos humanos incluyendo corazón, piel, cerebro, músculos estriados y lisos, membrana glomerular fundamental. La presencia de las células T de CD4+ en los sitios de las lesiones en el corazón se ha demostrado, sugiriendo un papel directo de estas células en la patogénesis de enfermedad reumática del corazón. Linfocitos T de la infiltración de las lesiones severas del corazón de los pacientes de enfermedad reumática del corazón y de los linfocitos T periféricos eran capaces de reconocer los péptidos del miocardio y las proteínas M5 inmunodominantes de la válvula.

En la corea de Sydenham, se detectan anticuerpos séricos contra estructuras de los núcleos subtalámico y caudado, anticuerpos que pueden ser absorbidos por membranas de estreptococos A.

Esto demuestra la importancia de la mímica molecular entre los estreptococos beta hemolíticos y el tejido del corazón que determinaban el repertorio de la célula T que conducía al daño local del tejido en enfermedad reumática del corazón. (El cuadro ilustra los acontecimientos que ocurren durante el desarrollo de fiebre reumática/enfermedad cardíaca del corazón.) (1)



**LA CÁPSULA DE ÁCIDO HIALURÓNICO MODULA LA ADHERENCIA DE LA PROTEÍNA M -MEDIADA Y ACTÚA COMO AGLUTINANTE ACCESORIO PARA EL ESTREPTOCOCO GRUPO-A A CD44 EN QUERATINOCITOS HUMANOS.**

La cápsula de ácido hialurónico del estreptococo grupo A ha sido demostrada para proteger los organismos contra la ingestión por la fagocitos y las células epiteliales, y para realzar la virulencia en modelos de ratón de la infección sistémica mortal, de la colonización superior de la vía aérea, y de la pulmonía. Bartelt y Duncan encontraron que el tratamiento de hialuronidasa de ciertas

cepas del estreptococo grupo A aumentó la adherencia a una línea faríngea humana de la célula del carcinoma, y sugirió que cápsula deterioró la unión.

Para entender las interacciones entre la cápsula y la proteína M en adherencia, los investigadores estudiaron las cepas isogénicas del estreptococo grupo A deficientes en la cápsula, proteína M, o ambas en lo fondo de tres diversos serotipos del estreptococo grupo A. Los resultados de estos estudios indicaron que el papel de la proteína M como adhesina depende del tipo M, de los efectos que enmascaran la cápsula, y de la fuente del tejido de las células epiteliales blanco. CD44 es el receptor del queratinocito para la cápsula de ácido hialurónico del estreptococo grupo A.

CD44 es un receptor importante de la superficie de la célula para el ácido hialurónico en muchos tipos de células humanas tales como linfocitos, monocitos, y células epiteliales incluyendo queratinocitos. Puesto que el ácido hialurónico estreptocócico parece ser estructuralmente idéntico al ácido hialurónico mamífero, probaron la hipótesis que CD44 era el receptor del queratinocito para la cápsula del estreptococo grupo A.

Aunque la cantidad de cápsula producida por cepas individuales varía de imperceptible a abundante, casi todas las cepas del estreptococo grupo A aparecen contener (*has*) un grupo del gen requerido para la síntesis de ácido hialurónico. Por lo tanto, parecía ser probable que el CD44 pudo servir como receptor accesorio para las diversas cepas del estreptococo grupo A a las células epiteliales humanas.

#### TRANSFECCIÓN DE CÉLULAS HUMANAS CON CD44 CONFIERE LA CAPACIDAD DE UNIR AL ESTREPTOCOCO GRUPO A.

El resultado que un mAb específico para CD44 bloquea la unión del estreptococo grupo A a los queratinocitos, es evidente que la interacción entre la cápsula estreptocócica y la célula huésped CD44 participa en la unión del estreptococo grupo A a las células epiteliales.

La cápsula de ácido hialurónico, la proteína M y la unión del estreptococo grupo A a los queratinocitos humanos cultivados ofrecen una alternativa, pero no alternativamente la exclusiva explicación para la capacidad realizada del estreptococo grupo A encapsulado a colonizar la faringe, la cápsula de ácido hialurónico media la unión del estreptococo grupo A a los queratinocitos epidérmicos y faríngeos por la vía de la molécula del ácido hialurónico del huésped que liga a CD44.

Se han identificado varias moléculas superficiales del estreptococo grupo A que pueden participar en la unión bacteriana a uno o más tipos de células mamíferas. Estas pretendientes adhesinas incluyen el ácido lipoteicoico, proteína M, proteínas fibronectinas de unión y dehidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato. La cápsula de ácido hialurónico forma una capa exterior en las células del estreptococo grupo A, la cápsula puede modular o prevenir la interacción de los componentes bacterianos de la pared de célula o de las proteínas superficiales con los receptores de la célula huésped. La función de la proteína M en adherencia varía entre diversos serotipos.

En contraste con los tipos 6 y 24, el tipo 18 de proteína M no parecía desempeñar un papel significativo en adherencia. Un mutante deficiente de proteína M acapsular, unido también a queratinocitos de la piel o paladar blando, cepas tipo 18 proteína-positiva M. Se ha insinuado que la proteína M es innecesaria para la adherencia de cepas tipo 18. Así, aunque la proteína M puede funcionar como una adhesina, su papel de unión del estreptococo grupo A depende de tipo M, del efecto que enmascara la cápsula y de las características de la célula blanco epitelial.

Los resultados sugieren que muchas cepas del estreptococo grupo A previamente consideradas acapsulares en base de la morfología de la colonia pueden producir cantidades de ácido hialurónico capsular suficiente para mediar la unión a CD44 en las células epiteliales.

La cápsula de ácido hialurónico puede funcionar mientras que una adhesina universal para la mayoría de las cepas del estreptococo grupo A se asoció a la infección humana, permitiendo la unión de las bacterias a las células epiteliales por un mecanismo que es independiente de la cepa o de la expresión serotipo-específicas de ligandos alternativos.

El epitelio escamoso estratificado de la faringe es protegido por una capa cornificada. En estudios de inmunofluorescencia de las secciones histológicas de amígdalas humanas, encontraron que CD44 está expresado en la superficie epitelial de las criptas amigdalinas y en el aspecto faríngeo de las amígdalas. La mayor exposición de las células CD44-positivas en el epitelio faríngeo puede considerarse en parte el índice más alto de la colonización del estreptococo grupo A de la faringe, esta interacción obligatoria media la unión de diversas cepas del estreptococo grupo A sin importar el serotipo o la presencia de adhesinas alternativas; sugiere que CD44 representa un receptor celular importante para el estreptococo grupo A en las células epiteliales humanas. (14)

## LA RESPUESTA PROTECTORA DEL GENOMA-EXTENSO UTILIZADO POR ESTREPTOCOCO GRUPO A PARA EVADIR LA DESTRUCCIÓN POR LOS LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES HUMANOS

Los leucocitos polimorfonucleares (PMNs) son efectores críticos del sistema inmune natural humano y proporcionan una primera línea esencial de la defensa del huésped contra microorganismos invasores. PMNs elimina patógenos bacterianos invasores por un proceso conocido como fagocitosis. Los microorganismos ingeridos son destruidos posteriormente por la especie reactiva del oxígeno (ROS) y los productos microbicidas contenidos dentro de los gránulos de los PMN. Aunque muchos patógenos humanos son destruidos fácilmente por los PMNs, algunos han desarrollado mecanismos para inhibir la fagocitosis y la muerte resultado de la exposición al ROS y a los productos

microbicidas. Las redes reguladoras del gen global usadas por los patógenos para escapar de la destrucción de PMNs, no se han estudiado.

Se conocen varias moléculas extracelulares que contribuyen a la capacidad del estreptococo grupo A para resistir fagocitosis; sin embargo, un análisis comprensivo de los cambios en la expresión del estreptococo grupo A que ocurren durante la interacción con el sistema natural inmune humano no se ha conducido. Además, aunque el progreso significativo se ha hecho hacia las respuestas del huésped que entendían a los microorganismos invasores, hay comprensión limitada de los caminos reguladores del gen usados por los patógenos para evitar la inmunorespuesta natural, y de tal modo sobrevive y causa enfermedad.

#### FAGOCITOSIS Y MUERTE DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A POR PMNS HUMANOS.

PMNs ingieren opsonizando el estreptococo grupo A en el plazo de 30 minutos de incubación (fagocitosis creciente a partir de la 0.0% en 0 minutos  $32.7 \pm 5.1\%$  en 30 minutos). En contraste, no había aumento en la fagocitosis del estreptococo grupo A, a partir de 60 a 180 minutos ( $49.3 \pm 9.5\%$  en 60 minutos contra  $48.7 \pm 8.2\%$  en 180 minutos). El estreptococo grupo A es ingerido por PMNs y expuesto posteriormente al contenido y a ROS microbicidas. Ya que el contenido del gránulo de PMN y el ROS matan a la mayoría de los microorganismos con eficacia. Por 180 minutos de incubación, PMNs había matado solamente  $36.7 \pm 9.0\%$  de los estreptococos grupo A. Por otra parte, la velocidad con que el estreptococo grupo A fue matado por PMNs disminuye dramáticamente después de los primeros 30 minutos. Estos datos indican que como un estreptococo grupo A de la población llegó a ser más resistente a la fagocitosis y/o a la destrucción por PMNs produjo los factores que alteraron la función normal de PMN después de las etapas iniciales (0-30 minutos) de la interacción del estreptococo grupo A -PMN.

## CAMBIOS GLOBALES EN LA EXPRESIÓN DEL GEN DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A DURANTE FAGOCITOSIS DE PMN.

Voyich y colaboradores probaron la hipótesis que el estreptococo grupo A evade la inmunorespuesta natural humana alterando el patrón de la transcripción del gen, midieron cambios globales en la expresión del gen del estreptococo grupo A durante la interacción del estreptococo grupo A-PMN con un DNA 97.3% que abarcaban microanálisis del genoma del estreptococo grupo A del serotipo M1. Relativamente pocos genes del estreptococo grupo A diferenciados fueron regulados en 30 y 60 minutos después de la interacción inicial del estreptococo grupo A-PMN (28 genes en 30 minutos y 69 genes en 60 minutos, 1.6% y 4.0% del genoma, respectivamente). Los cambios más grandes de la expresión del gen del estreptococo grupo A fueron observados en 180 minutos, una época en que el índice de la fagocitosis de PMN y la muerte del estreptococo grupo A perceptiblemente fueron reducidos comparado con tiempo anterior señalado. Doscientos setenta y seis genes ( $\approx 16.0\%$  de los genes) que abarcan el genoma del estreptococo grupo A M1 diferenciado fueron transcritos en este punto del tiempo. Importantemente, 69 genes que codificaban las proteínas con la función indefinida fueron regulados, representando  $\approx$ el 20% de todos los genes diferenciados regulados

## LA REGULACIÓN DE LOS GENES DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A QUE CODIFICAN LAS PROTEÍNAS QUE MEDIAN VIRULENCIA Y LA EVASIÓN DE LA DEFENSA DEL ANFITRIÓN DURANTE FAGOCITOSIS DE PMN.

Los genes del estreptococo grupo A expresados diferenciados durante fagocitosis de PMN fueron divididos en las categorías basadas en la función o la anotación. Por lo menos 11 genes asociados a virulencia del estreptococo grupo A, incluyendo *sic* (inhibidor estreptocócico del complemento), *mac* (Mac-1 homólogo humano), *speH* (exotoxina pirogénica estreptocócica H), *ndoS* (endoglicosidasa S), *smeZ* (exotoxina mitogénica estreptocócica Z), y *speB* (la exotoxina pirogénica estreptocócica B) regulada.

Esto que se encuentra es importante porque siete de estos genes codifican a las proteínas secretadas conocidas para inhibir fagocitosis de PMN o para modular de otra manera la inmunorespuesta natural del huésped. Por ejemplo, SpeB, Sic, y el mac cada uno contribuyen directamente a la patogenia del estreptococo grupo A bloqueando la fagocitosis de PMN y promoviendo supervivencia el patógeno. El sortase de codificación A (srtA) del gen regulado es una proteína requerida para la localización superficial de los factores de la virulencia del estreptococo grupo A tales como proteína GRAB y M. El estreptococo grupo A fue expuesto a ROS PMN-derivado, el bsa (peroxidasa de glutatión), el ahpC (alquihidroperoxidasa), el dnaK (hsp70) y nox1 (reductasa del alquihidroperoxidasa) para regulación. Estos genes codifican las proteínas que desintoxican célula-perjudicial el ROS u otros radicales libres. Cuatro genes que codificaban las proteínas implicadas en la reparación del DNA para la regulación, incluyendo el fpg (glicosilasa formamidopirimidina-DNA), una enzima que quita las purinas oxidadas del DNA oxidativo dañado. Tomados juntos, estos datos demuestran que la evasión de la fagocitosis y de la muerte de PMN de estreptococo grupo A está regulada en el nivel de la transcripción del gen.

#### BIOSÍNTESIS GEN-REGULADA DE LA PARED DE CÉLULA Y LOS CAMINOS METABÓLICOS DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A DURANTE FAGOCITOSIS DE PMN.

Durante la interacción fagocitaria con PMNs, el estreptococo grupo A reguló nueve genes que codificaban las proteínas que participan en la biosíntesis de la pared de la célula. Esto sugiere que hubiera en la pared de célula producción y /o reparación rápida, probablemente en respuesta al daño mediado por los PMN en la pared de la célula, constante con una creciente necesidad de la energía y de la actividad biosintética para la producción de los componentes y de los factores de la virulencia, los genes de la pared de célula del estreptococo grupo A que codificaban las enzimas que representan caminos metabólicos distintos para la regulación. Por ejemplo, siete genes que codifican las enzimas

implicadas en glicólisis y 17 genes que codifican las proteínas críticas del nucleótido y a la biosíntesis y al metabolismo del ácido nucleico, incluyendo *parE* (el topoisomerasa IV de la DNA) y el *holB* (polimerasa III del DNA), regulado. Esto proporciona fuerte evidencia que para la evasión inmune del estreptococo grupo A es crítica la regulación del metabolismo energético y los procesos biosintéticos múltiples.

#### LA FAGOCITOSIS INDUCE LA EXPRESIÓN DIFERENCIADA DE LOS GENES DEL ESTREPTOCOCO GRUPO-A IMPLICADOS EN LA TRANSCRIPCIÓN Y LA REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL.

La expresión diferenciada regulada del estreptococo grupo A de los genes importantes para la supervivencia el patógeno durante la interacción fagocitaria con PMNs humano implica un papel de proteínas reguladoras de la transcripción. Constante con esta hipótesis, *mga*, un gen que codifica un regulador de la transcripción de los factores de virulencia, para la regulación durante la fagocitosis.

Los genes que codifican a las proteínas *ihk* e *irr* son dos componentes del sistema regulador del gen para la sobre regulación. Estos genes tienen homología con *ArIS-ArIR* dos componentes del sistema regulador del gen, del estafilococo áureo, que regula la producción de los factores de la virulencia. En el estreptococo grupo A, la función de *lhk-irr* no se sabe ni se conoce qué genes la controla; sin embargo Federle divulgó que la inactivación de la inserción del *irr* no alteró el crecimiento *in vitro*. La regulación de los genes que codifican *lhk* e *irr* durante fagocitosis por PMNs humano sugiere que este sistema regulador del gen promueve la evasión de la inmunidad natural del huésped.

## IHK-IRR DOS COMPONENTES DEL SISTEMA REGULADOR DEL GEN QUE CONTRIBUYEN A LA EVASIÓN DE LA INMUNIDAD NATURAL HUMANA.

El regulón del *mga*, y los sistemas reguladores del gen de dos componentes de *fasBCA* y del *covR/covS* son los únicos sistemas reguladores transcripcionales globales ligados a la producción del factor de la virulencia en estreptococo grupo A. Fueron los genes que codificaban *Ihk* e *Irr* para la regulación durante fagocitosis de PMN, sugieren que los genes controlan este sistema regulador transcripcional (directa o indirectamente) que asisten a la evasión inmune del estreptococo grupo A. (15)

## CD44 COMO RECEPTOR PARA LA COLONIZACIÓN DE LA FARINGE DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A.

Las estructuras superficiales incluyendo el ácido lipoteicoico, proteína M, proteínas unidas de fibronectina, y el polisacárido capsular del estreptococo grupo A, ha estado implicado en la adherencia de las bacterias a las células epiteliales *in vitro*. Sin embargo, el papel de algunos de estas adhesinas potenciales se puede limitar en varias maneras. La proteína M, por ejemplo, en más de 80 serotipos distintos y el grado a los cuales la proteína de M contribuye a la adherencia pueden ser el serotipo o depende la cepa. Las proteínas que unen fibronectina pueden mediar la unión a las integrinas en las células epiteliales, pero se expresan solamente en ciertas cepas del estreptococo grupo A. Además, la interacción de la proteína M y quizás otras adhesinas potenciales con sus receptores en las células epiteliales se puede prevenir por un efecto que enmascara el polisacárido capsular. En contraste, el polisacárido capsular del estreptococo grupo A es invariante en estructura y es altamente conservado entre cepas del estreptococo grupo A.

Estudios experimentales de la infección han demostrado que las cepas mutantes del estreptococo grupo A deficientes en polisacárido capsular no pueden causar la infección después de la inoculación intranasal. Porque el

polisacárido capsular forma una capa exterior en la superficie bacteriana, es probable que sea importante en interacciones adhesivas entre la célula bacteriana y el epitelio faríngeo.

El polisacárido capsular del estreptococo grupo A se compone del ácido hialurónico, un polisacárido de alto peso molecular que es estructuralmente idéntico al material encontrado en las superficies de la célula mamífera y componente de la matriz extracelular y del tejido conectivo.

La unión del ácido hialurónico mamífero a la proteína ácido hialurónico que une a CD44 media una variedad de interacciones de la célula-célula y de la célula-matriz incluyendo linfopoyesis, la metástasis del tumor. La observación que el polisacárido capsular del estreptococo grupo A es un imitador molecular del ácido hialurónico mamífero sugirió la hipótesis que la colonización de la faringe de estreptococo grupo A refleja la subversión de la interacción obligatoria de ácido-hialurónico de CD44 a través de la unión de CD44 mediante del polisacárido capsular del estreptococo grupo A.

La colonización eficaz de la faringe por cepas virulentas del estreptococo grupo A parece requerir la interacción específica del polisacárido capsular del estreptococo grupo A con CD44. El polisacárido capsular del estreptococo grupo A es solamente una de varias moléculas superficiales que participan en la unión del estreptococo grupo A a las células humanas. La presencia de la cápsula no aumenta la adherencia total, y, en algunos casos, el objeto expuesto encapsulado de las cepas disminuyó la adherencia comparada a los mutantes acapsulares isogénicos.

Las cepas clínicas del estreptococo grupo A varían extensamente con respecto al tipo y a la cantidad de moléculas superficiales que expresan. Así, porque en las cepas altamente encapsuladas, la interacción entre el polisacárido capsular y CD44 puede ser crítico para la unión, mientras que para las cepas mal encapsuladas, ligandos bacterianos alternativos tales como proteína M, proteínas de unión de fibronectina, ácido lipoteicoico, dehidrogenasa de

gliceraldehido-3-fosfatasa, y/o la enolasa superficial puede desempeñar un papel más importante.

Aunque las cepas mal encapsuladas pueden adherirse al epitelio faríngeo por vía de mecanismos de CD44-independiente, tales cepas son susceptibles a la separación temprana por el huésped, quizás debido a su susceptibilidad realizada a la destrucción fagocitaria media el complemento.

Se ha sugerido que la adherencia del estreptococo grupo A, a las células huésped puede implicar una fase inicial de unión mediada por la agregación relativamente débil entre los ligandos bacterianos y sus receptores en la célula huésped, seguida por una última fase de una agregación más ávida mediada por interacciones adicionales del ligando-receptor. El ácido hialurónico exógeno interfiere con la unión del estreptococo grupo A a los queratinocitos con la más posible eficacia durante los primeros 45 minutos de la asociación bacteriana con las células huésped este modelo es compatible con dos etapas y sugiere que la cápsula del estreptococo grupo A funciona como una adhesina durante la fase temprana de la adherencia bacteriana.

El accesorio anexo de CD44 puede ser importante no solamente en la interacción inicial de las bacterias con la mucosa faríngea, pero también de persistencia y de la invasión en tejidos más profundos, como la expresión CD44 por queratinocitos que se aumentan después de la lesión de la célula y durante la curación de la herida. Así, la unión de la cápsula de ácido hialurónico del estreptococo grupo A a CD44 en las células epiteliales es probable que sea ampliada la lesión local del tejido por productos secretados del estreptococo grupo A tales como proteasa y estreptolisina O de cisteína o como resultado de la respuesta inflamatoria del huésped a la infección. Además, la interacción del ácido hialurónico o de sus fragmentos con CD44 se ha demostrado para regular la expresión de los factores de la transcripción en células endoteliales, para inducir la expresión de quimiocinas inflamatorias en macrófagos, y para inducir la enzima óxido nítrico sintasa en macrófagos y las células de Kupffer.

La unión del polisacárido capsular del estreptococo grupo A a CD44 en queratinocitos faríngeos u otros tipos de la célula puede evocar o modular respuestas celulares específicas tales como expresión de citoquina o inducción inflamatoria de apoptosis, las respuestas que influyen la evolución de los síndromes sistémicos de la enfermedad del estreptococo grupo A tales como síndrome del choque tóxico estreptocócico o secuelas autoinmunes postinfecciosas incluyendo fiebre reumática aguda.

El reconocimiento de CD44 como receptor para un patógeno microbiano importante agrega una nueva dimensión al papel multifacético de CD44 en la comunicación de la célula-célula. La interacción entre el polisacárido del estreptococo grupo A y el CD44 capsulares es un ejemplo atractivo de la adaptación microbiana a la supervivencia dentro del huésped con la subversión de un camino intercelular de la comunicación del huésped. <sup>(16)</sup>

## ASOCIACIÓN DE LA FIEBRE REUMÁTICA –RELACIONADA AL ESTREPTOCOCO PYOGENES AGREGADO AL COLÁGENO.

El concepto actual que procura explicar cómo los estreptococos accionan una respuesta autoinmune huésped-dirigida se basa en la reactividad cruzada del corazón inducida por la mímica molecular —la presencia de epítopes comunes en las bacterias y el huésped humano. Además de los péptidos estreptocócicos de la membrana y el carbohidrato del grupo A, la proteína M es la molécula preferida en este concepto, puesto que se ha identificado la miosina u otros epítopes reactivos cruzados del corazón. La interacción del *S. pyogenes* con el colágeno tipo IV (CIV), es uno de los componentes principales de la membrana basal, puesto que (a) es un blanco atractivo para la colonización del patógeno, (b) es un factor lábil implicado en una serie de síndromes autoinmunes observados en seres humanos y animales, y (c) parece ser afectado durante enfermedad reumática.

## UNIÓN DEL SEROTIPO M3 Y M18 DE ESTREPTOCOCOS AL COLÁGENO.

Una colección de aislantes estreptocócicos ( $n = 125$ ) fue probada para la capacidad de unir a ser humano CIV radiactivo. Estos aislantes representaron 43 diversos tipos de proteínas M de la garganta, de heridas, de infección de la piel, de la enfermedad invasora, o de fiebre reumática aguda. La mayoría de aislantes del estreptococo grupo A no se unió al colágeno (se unió menos del 5%), mientras que el 10% ( $n = 13$ ) de los aislantes demostraron (100%–80) la actividad de la unión fuerte hacia CIV. Análisis de los serotipos M de las cepas que se unían al colágeno, reveló que perteneció al tipo M3 o al tipo M18.

La agregación del colágeno afecta la unión de la célula del PMN. Para caracterizar la fisiología del estreptococo grupo A en la presencia del colágeno, analizaron los estreptococos M3 y M18 después de la incubación con CIV vía FESEM (field emission scanning electron microscopy). Todos los estreptococos grupo A M3 ( $n = 6$ ) y M18 ( $n = 6$ ) probados revelaron un fenotipo áspero y similar a la matriz que se agrupaba debido a la asociación del colágeno en la superficie estreptocócica, mientras que las cepas no enlazadas exhibieron no agruparse y alisan el fenotipo de la cual también fue exhibido por todos los aislantes en ausencia CIV.

El etiquetado del colágeno demostró que el fenotipo liso refleja de hecho la agregación del colágeno. Puesto que la agregación de estreptococos fue demostrada para inhibir fagocitosis, la unión de los estreptococos M3 a las células humanas de PMN fueron probados después de colágeno y de la incubación de la fibronectina. Las bacterias preincubadas con fibronectina o el colágeno solamente fueron limitadas por las células de PMN como bacterias intratadas, mientras que los estreptococos cubrieron primero con las proteínas de la matriz formando los agregados grandes y la unión de la célula de PMN fue inhibida hasta el 74% (la unión de la célula de PMN de los estreptococos pyogenes era el  $\pm 0.1\%$  SD del 46% sin la capa, el  $\pm 0.3\%$  SD del 12% con la adición del colágeno y fibronectina, y  $\pm 0.5\%$  SD del 45% con la adición del

fibronectina o del colágeno). Estos resultados demuestran que la agregación del colágeno y la fibronectina que se unen sinérgicamente protegen el patógeno contra la unión de la célula PMN y así, contra la ingestión subsecuente.

#### LA PROTEÍNA ESTREPTOCÓCICA M3 SE UNIÓ AL COLÁGENO.

La proteína M3 reacciona con CIV etiquetado, mientras que proteína M18 y M6, otra proteína recombinante M, no demostró ninguna reacción en los análisis del recubrimiento del ligando. Un fragmento truncado terminal-C M3 fue expresado como proteína histidina-marcada con etiqueta de la fusión y CIV también limitado. El papel de la proteína M3 en la unión del colágeno es apoyado más a fondo una variante negativa –de la proteína de M de los estreptococos pyogenes M3 que no podía unir CIV, mientras que la cepa que produce proteína parental M3 limita CIV.

La competición prueba con el colágeno radiactivo reveló que M3 no podía bloquear el colágeno que unía a los estreptococos. La proteína M3 podría construir en el complejo del colágeno en la superficie estreptocócica, puesto que el colágeno parece ser agregado en un complejo multimolecular más bien que limitado por un solo dominio y de hecho, M3 etiquetado limita de nuevo a los estreptococos revestidos de colágeno.

La cápsula de ácido hialurónico media la unión del colágeno de los estreptococos M18. Una característica común de las cepas M18 es el alto grado permanentemente observado de encapsulación. La degradación específica de la cápsula de la ácido hialurónico con el tratamiento de la hialuronidasa de estreptococos reveló la pérdida completa de actividad colágeno-que unía la célula-entera en todas las cepas M18, reflejada por una disminución de la actividad obligatoria. El tratamiento de hialuronidasa de la cepa del serotipo M3, no afectó la actividad que unía al colágeno.

El análisis microscópico electrónico de los estreptococos hialuronidasa-tratados M18 reveló la pérdida de cápsula y una disminución masiva (hasta

100%) de las partículas asociadas a la cápsula del colágeno. Estos resultados demuestran que la cápsula de ácido hialurónico es crucial para la unión y la agregación del colágeno en el serotipo M18, pero no del serotipo M3, aislantes de los estreptococos pyogenes.

Hay un aumento específico en niveles del anticuerpo contra el colágeno en pacientes con fiebre reumática aguda con respecto a los niveles de anticuerpos contra los otros antígenos bacterianos y del huésped probados, apoyando de tal modo claramente el papel potencial de los anticuerpos de anti-CIV en fiebre reumática aguda.

La proteína M3, una proteína superficial estreptocócica anclada a la membrana, y la cápsula de la ácido hialurónico fueron identificados en este estudio como la unión de CIV y añadiendo los factores del estreptococo grupo A aislados de pacientes de fiebre reumática aguda. Cpa, es la única proteína que une al colágeno descrita hasta ahora, la unión al tipo I inmovilizado del colágeno no se expresa en los estreptococos M3 y M18. Además del colágeno, se unió el estreptococo grupo A, a una variedad de factores del huésped, tales como fibronectina, laminina, fibrinógeno, Ig, y albúmina. La fibronectina de la proteína de la matriz desempeña un papel importante en mediar adherencia estreptocócica en la superficie de células epiteliales.

Puesto que el colágeno es el componente principal de la membrana basal las moléculas que unen al colágeno tales como proteína M3 y la cápsula de ácido hialurónico se pueden definir como factores de la adherencia y de la colonización. Las células de los estreptococos pyogenes que expresan la proteína M3 o la cápsula pueden colonizar la matriz del colágeno, se asocian a las fibrillas del colágeno vía su cápsula de ácido hialurónico. El ácido hialurónico estreptocócico es estructuralmente idéntico al ácido hialurónico humano, un polímero extracelular presente expresado que actúa funcionalmente como molécula de modelación.

La cápsula estable de ácido hialurónico es una característica de los estreptococos M18, que se pueden explicar por el fondo genético de este serotipo. La actividad del promotor de HasA de las cepas M18 fue demostrada para ser realizada. Una hialuronidasa (HylP2), homóloga a el estreptococo grupo A del serotipo M18, que sigue siendo intracelular, permite que la bacteria acumule el ácido hialurónico extracelular. Además de permitir al organismo adherir a la matriz del colágeno, la capa de las bacterias con CIV permite que formen los agregados y así puede protegerlas contra fagocitosis.

Las proteínas M en general son los factores antifagocítico importantes que se han demostrado para deteriorar fagocitosis con la unión al fibrinógeno. Así, la unión del colágeno exhibido por la proteína M3 puede aclarar cómo los estreptococos marcan mecanismos de defensa del huésped. Los aislantes M3 y M18 se asocian a menudo a enfermedad invasora, el papel de la unión del colágeno puede ser importante en el desarrollo de la invasión del tejido profundo tal como celulitis y fascitis.

Con respecto a enfermedad reumática post-estreptocócico, los datos epidemiológicos condujeron a dos conceptos principales, a un "concepto del serotipo de reumatogenicidad" en el cual ciertos serotipos M se asocian con frecuencia a fiebre reumática aguda, y a un "concepto de la cepa" que es apoyado por encontrar que, dentro de un serotipo M dado, sólo particulares cepas parecen causar fiebre reumática aguda. M1 y otros serotipos aislados de pacientes de fiebre reumática aguda son ricos en proteína M y altamente mucoides cuando están aislados recientemente.

La proteína recombinante M1 no unió al colágeno, apoyando el concepto que como en los aislantes M18, la cápsula es importante para la unión del colágeno. En contraste con los estreptococos M18, la asociación de la cápsula y el potencial de unión de colágeno fueron perdidos totalmente después de un paso más del recultivo, demostrando que M1 pierde rápidamente la cápsula in vitro. Los pacientes de fiebre reumática aguda, demuestran un aumento en los títulos del anticuerpo de CIV-reactivos IgG. Puede ser posible que semejante al

colágeno las proteínas del estreptococo grupo A sacan los anticuerpos del contra-colágeno, desde la homología primaria de la secuencia de la parte de las proteínas Scl con el colágeno humano y se han demostrado a las hélices de forma triple. Sin embargo, la presencia de las Scl's por sí mismo no puede explicar la dependencia del serotipo M en fiebre reumática aguda.

Originar artritis es una hipótesis atractiva, puesto que la artritis relacionada a fiebre reumática generalmente se cree es inducida por los anticuerpos. Por consiguiente, los anticuerpos reactivos cruzados –anti-Hsp65 de la proteína M fueron demostrados para reconocer el tipo II de colágena y pueden inducir artritis experimental. Se demuestra que la proteína M3 induce autoanticuerpos contra el colágeno en ratones y que los pacientes que sufren de fiebre reumática aguda poseen niveles elevados de anticuerpos reactivos de colágeno. Además de su papel potencial en fiebre reumática aguda, la agregación del colágeno puede realzar el potencial total de *S. pyogenes* para causar enfermedad y pueden de tal modo contribuir a los procesos inmunopatológicos observados en el huésped susceptible. (17)

## EL mAb CITOTÓXICO DE LA CARDITIS REUMÁTICA RECONOCE LAS VÁLVULAS Y LA LAMININA DEL CORAZÓN.

La fiebre reumática (RF) es una secuela no supurativa de la faringitis estreptocócica del grupo A con manifestaciones clínicas múltiples incluyendo carditis, artritis, corea, nódulos subcutáneos, y eritema marginal. Aunque la artritis es la manifestación más común, la carditis es el más serio y puede conducir a marcar con una cicatriz valvular. La presencia del anticuerpo y del complemento en el tejido del corazón y de la válvula de los pacientes de fiebre reumática se sugirió que la carditis reumática inmunopatologicamente fuera mediado. Los estreptococos del grupo A inducen los anticuerpos del anti-corazón, y los anticuerpos de anti-miosina se han demostrado en los sueros de pacientes con la fiebre reumática.

Las respuestas elevadas anti-estreptocócicas del anticuerpo contra el antígeno del carbohidrato estreptocócico de grupo A persistieron en pacientes con la fiebre reumática y la enfermedad valvular cardiaca. La reactividad cruzada humana mAbs y murina identificaron la proteína M de los antígenos estreptocócicos y *N* - acetilo-SSD - glucosalina (GlcNAc), el epítoto inmunodominante del carbohidrato estreptocócico del grupo A que comparten epítotos de reactividad cruzada con la miosina, la tropomiosina, la queratina, la vimentina, y la laminina. Los mAbs humanos que produjeron los pacientes con fiebre reumática reaccionaron con GlcNAc, apoyando la evidencia que los anticuerpos del anti-carbohidrato desempeñan un papel en reactividad cruzada inmunológica. La mímica molecular entre el carbohidrato estreptocócico GlcNAc y los antígenos del huésped puede ser importante en valvulitis reumática y en la generación de los anticuerpos de anti-miosina/anti-GlcNAc presentes en pacientes con enfermedad.

El anticuerpo monoclonal 3.B6 reaccionó con endotelio y laminina valvular, una proteína extracelular de la matriz presente en el endotelio subyacente de la membrana basal de las válvulas del corazón, y era citotóxico para las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVE). La miosina cardiaca humano > la laminina > GlcNAc y un péptido de la cadena del laminina A inhibieron la reacción de mAb 3.B6 con la válvula. Estos datos apoyan la hipótesis que los anticuerpos de anti-estreptocócico/anti-miosina en la fiebre reumática pueden producir lesión celular en la reactividad valvular de la anti-miosina del endotelio y finalmente del acoplamiento junto con la válvula. El anticuerpo monoclonal 3.B6 proporciona la visión de cómo los anticuerpos en pacientes con la fiebre reumática pueden reconocer la superficie de la válvula y aumentar el riesgo de la enfermedad cardiaca reumática.

La localización única de la laminina en la membrana basal y de la matriz extracelular le hace una blanco ideal para los anticuerpos anti-estreptocócico polireactivo en pacientes reumáticos de carditis. Las alteraciones endoteliales de la célula pueden ocurrir bajo cepas de esquirole debido al flujo turbulento de

la sangre en la superficie de la válvula. Bajo estas condiciones, la alteración endotelial puede dar lugar a la exposición subyacente de la membrana basal/matriz extracelular.

La exposición de la laminina puede contribuir a la unión de anticuerpos de reacción cruzada y de la inflamación subsecuente del tejido valvular en pacientes reumáticos. Las válvulas de pacientes con enfermedad cardíaca reumática tienen áreas despojadas de endotelio dando por resultado la exposición del compartimiento subendotelial. Laminina es secretada por las células endoteliales cultivadas, y es posible que el mAb 3.B6 reconoció laminina en su superficie.

El anticuerpo monoclonal 3.B6 reconoció la miosina cardíaca lo más fuertemente posible, y los epítopes múltiples fueron identificados dentro de la molécula de HCM

Los anticuerpos reactivos con el tejido valvular pueden estar presentes en carditis de pacientes reumáticos y que la válvula puede servir como origen del antígeno para mantener la presencia de estos autoanticuerpos. Si ocurren los daños autoanticuerpos-mediados al endotelio, las células endoteliales se convirtieron en la expresión activada y del regulón de las moléculas de la adherencia de la célula que permiten que las células inflamatorias entren en la válvula. Es posible que los autoanticuerpos inducidos después de la infección estreptocócica puedan ser responsables de la iniciación de la inflamación valvular.

Una anti-miosina/anti-estreptocócica humano mAb reacciona con la superficie de la válvula y la matriz subyacente y que sea citotóxico para las células endoteliales humanas. (18)

## LAS CÉLULAS-T Y CLONES DE LA CÉLULA-T EN VALVULITIS DE LA FIEBRE REUMÁTICA

La identificación del organismo como estreptococo grupo A de Rebecca Lancefield, en el trabajo pionero de la asociación de los estreptococos del grupo A con fiebre reumática de Collis, y Coburn, y la prevención primaria de la fiebre reumática por el uso juicioso de la penicilina de Rammelkemp y de los asociados todos representan hitos en nuestra comprensión de esta relación del huésped-parásito.

En el nivel humoral, los anticuerpos reactivos que se ven en el corazón en pacientes con fiebre reumática aguda durante las etapas agudas, que declina en un cierto plazo después de el ataque, y que se considera invariable en repeticiones. La naturaleza estreptocócica inducida de estos anticuerpos es atestiguado por al hecho de que los antígenos estreptocócicos y los antígenos cardiacos pueden suprimir la unión al tejido del corazón. Anticuerpos reactivos del corazón vistos en el síndrome pericardiotomomía del poste (PPS) son inhibidos solamente por los antígenos cardiacos. Semejantemente, reacciones cruzadas de los anticuerpos con las proteínas M y las proteínas citoesqueléticas tales como miosina y tropomiosina también se ven en pacientes de fiebre reumática aguda.

Una segunda manifestación importante de la fiebre reumática, es la corea de Sydenham, los anticuerpos a las células del núcleo caudado están también presentes en la mayoría de los sueros de pacientes con la presentación clínica de la enfermedad. Usando las poblaciones mononucleares de la célula de la sangre periférica obtenidas de pacientes de fiebre reumática aguda. Se demostró que había una respuesta celular aumentada a los antígenos estreptocócicos y mamíferos en estos pacientes comparados a los pacientes control con glomerulonefritis post-estreptocócica. La reactividad celular estreptocócica persistió por lo menos 2 años después del ataque inicial. Lo más

interesante era la observación que esta reactividad celular fue dirigida sobre todo a los antígenos de la membrana de cepas asociadas a fiebre reumática.

Quizá lo más relevante al proceso de la enfermedad han sido los estudios del tipo de célula dentro de las lesiones cardíacas. La presencia de los subconjuntos de la célula-T en una serie de válvulas que se quitaron 10 a 20 años después del ataque. Un estudio extenso de los tipos de la célula encontrados en los especímenes valvulares algunos de los cuales fueron obtenidos durante carditis de la fiebre reumática aguda. En estas válvulas, los aproximadamente 50% de las células eran macrófagos y el CD4 a los cocientes CD8 se acercó a 4:1. La preponderancia de las células CD4 en las lesiones apoya fuertemente una reacción citotóxica/hipercelular y/o reacción cruzada a los antígenos estreptocócicos mamíferos.

Las líneas de la célula-T derivaron de estos mismos especímenes valvulares y prepara los antígenos estreptocócicos de la membrana a reaccionar a la pared celular y membranas de la fiebre reumática asociadas a cepas. Asombrosamente, no se consideró ninguna reactividad a la proteína M o las proteínas citoesqueléticas en sus estudios.

Un estudio fue realizada con los clones de la célula-T "virginal", el clon de la célula-T fue obtenida por dilución limitada y por lo tanto total y probablemente para ser un clon de la célula-T individual. Más importante estos clones se reproducen primeramente reorganizando únicamente epítopes de la proteína M mitad que eran reactivos cruzados específicos con las proteínas citoesqueléticas tales como miosina y vimentina y quizás otros antígenos mamíferos. Algunos de sus clones realizan reconocimiento a otros segmentos de la mitad de la proteína M pero no reaccionó simultáneamente a cualquier antígeno mamífero. La especificidad restricta de este clon de célula-T es indicada por la observación que 4 de 5 clones que estaban en el fenotipo de CD4<sup>+</sup> que implica que estas células pudieron originarse de los receptores restringidos exhibidos del VB. Ninguno de los clones de la célula-T obtenidos de

pacientes con enfermedades cardiacas con excepción de fiebre reumática  
reconoció a la mitad de la proteína M. (19)

## CAPÍTULO V.

### EPIDEMIOLOGÍA.

La frecuencia de la fiebre reumática depende de la extensión en la comunidad de la infección faríngea por algunas variantes M del estreptococo A. Las condiciones deficientes de vida, sobre todo las que se refieren al hábitat, y la falta de cumplimiento de los programas preventivos son factores determinantes. La morbilidad y la mortalidad acumuladas de la fiebre reumática son consecuencia de la enfermedad cardiaca reumática.

En los países desarrollados se produjo un descenso importante de la incidencia de la fiebre reumática cuando mejoraron las condiciones de vida y se introdujo una pauta de tratamiento efectivo de la faringitis estreptocócica, con cobertura de la población. A partir de 1985 se han registrado en EUA. nuevos brotes de fiebre reumática. Dichos brotes han incidido en comunidades bien desarrolladas, por lo que parecen atribuibles a cambios en la virulencia por variantes de la proteína M de los estreptococos A y, sobre todo, al incumplimiento de la profilaxis, pues todas las cepas de estreptococos responsables son sensibles a la penicilina.

En los países subdesarrollados persisten los factores que determinan la alta incidencia de la fiebre reumática, que en algunos es superior a 150 casos anuales por 100.000 habitantes. (1)

## ASOCIACIÓN TEMPORAL DE LA APARICIÓN DE CEPAS MUCOIDES DE ESTREPTOCOCO PYOGENES CON UNA ALTA INCIDENCIA CONTINUA DE FIEBRE REUMÁTICA EN UTAH.

Durante los años setenta e inicio de los años ochenta, el personal al Centro Médico de Niños Primarios (PCMC) en Salt Lake City, Utah, como el resto de los Estados Unidos, dio testimonio de un descenso importante en el número de casos de fiebre reumática (RF) comparado con los números encontrados durante la mitad de los años cincuenta e inicio de los años sesenta. En 1985, el resurgimiento súbito inesperado de fiebre reumática ocurrió cuando se enviaron 61 casos al personal de PCMC. 41 casos adicionales se evaluaron en 1986.

Después del informe inicial de este resurgimiento, se informaron erupciones aisladas de RF de 3 niños en hospitales; 2 en instalaciones militares; y comunidades en Texas, West Virginia, Tennessee, Nueva York, y Alabama. Aunque probablemente un aumento ocurrió durante finales de 1980's e inicios de 1990's, algunos cuestionaron un resurgimiento nacional de fiebre reumática, en contraste con la experiencia en Utah, las otras erupciones aisladas se informaron durante finales de 1980's e inicios de los años noventa no ha persistido al parecer en finales de 1990's excepto, quizás, para el estado de Colorado.

En Utah un segundo aumento en los casos de fiebre reumática ocurrió en 1997 y 1998. Durante 1997, se enviaron 41 casos a PCMC, y en 1998, se evaluó un alarmantemente alto número de casos (78) de fiebre reumática. Durante los 2 períodos de incidencia más alta (1985-1986 y 1997-1998), el personal de laboratorio, en el laboratorio de microbiología del PCMC observó un número acrecentado de aislados de estreptococo grupo A con una apariencia mucoide a las colonias cultivadas en el agar-sangre. El informe presente describe la asociación temporal de una incidencia alta de fiebre reumática con la apariencia de números aumentados de cepas de estreptococos pyogenes mucoides, predominantemente tipo M18, en Utah. (20)

## LA SECUENCIA DEL GENOMA Y EL ANÁLISIS DE LA MICRORDENACIÓN COMPARATIVO DE CEPAS DEL ESTREPTOCOCO GRUPO A SEROTIPO M18 ASOCIADAS A BROTOS DE LA FIEBRE REUMÁTICA AGUDA.

Con la micrordenación del DNA se estudió la diversidad genética dentro de un serotipo reumatogénico de estreptococo grupo A. En conjunto, 36 cepas del serotipo de M18 analizadas tuvieron una pequeña o ninguna variación en el volumen del gen. Los datos de la micrordenación indican que estas cepas M18 recuperadas durante dos erupciones de fiebre reumática en Salt Lake City, que ocurrieron con 12 años de diferencia, eran genéticamente idéntico o casi idénticas. Estos resultados sugieren que el aumento de casos de fiebre reumática aguda en 1998-99 fuera asociado con un resurgimiento de una copia de M18 común en 1986-87 en la misma área. Esta hipótesis se apoya por la secuencia comparativa de genes en 500 serotipos M18 de aislados faríngeos reunidos en la Salt Lake City durante las dos erupciones de fiebre reumática aguda. De hecho, la falta de variación en del presunto gen entre las tensiones de M18 coleccionadas en el E.U.A. 1985 y 1998 sugiere que éstos organismos estrechamente relacionados, eran del serotipo dominantes M18. (21)

### ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Las lesiones más definitorias se localizan en el corazón. Los cuerpos de Aschoff, en el endocardio, el miocardio y el pericardio, son característicos, con tumefacción seguida de fragmentación de las fibras colágenas e impregnación por fibrina, cambios denominados necrosis fibrinoide del colágeno; esta lesión se configura en granulomas submiliares por la infiltración celular de histiocitos, células gigantes multinucleadas y fibroblastos.

La endocarditis reumática es inespecífica. Está localizada en las válvulas, que al principio se encuentran tumefactas y luego presentan erosiones, sobre las que se depositan plaquetas y fibrina originando vegetaciones de menos de 1

mm, en los bordes de contacto intervalvular. Así se afectan, en orden decreciente, las válvulas mitral, aórtica y tricúspide, mientras que la lesión pulmonar es infrecuente. La valvulitis reumática, cuando no tiene resolución espontánea, evoluciona con fibrosis y adherencia de las comisuras, anillos y cuerdas tendinosas de la válvula, constituyendo la valvulopatía crónica, con grados variables de estenosis e insuficiencia. La pericarditis reumática, que puede acompañar a la endocarditis, es serofibrinosa y se resuelve o forma adherencias sin constricción. La carditis de la fiebre reumática es casi siempre una pancarditis.

Entre las lesiones extracardíacas destaca la sinovitis exudativofibrinosa, no proliferativa, que se resuelve sin secuelas.

## CAPÍTULO VI.

### DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas, mayores y menores, cuando hay pruebas de una infección reciente por estreptococo A. El diagnóstico de laboratorio se basa en la demostración de una tasa elevada de anticuerpos antiestreptolisina O (ASO) (superior a 250 U Toody y en niños a 333 U), en el 80% de los casos de fiebre reumática. Es preciso advertir que, según la prevalencia de la infección estreptocócica, un porcentaje variable de la población normal puede mostrar valores altos de ASO, si estos anticuerpos están elevados pero no hay manifestaciones clínicas propias de la fiebre reumática, no puede establecerse dicho diagnóstico. La demostración de otros anticuerpos antiestreptocócicos (anti-DNAse B, antihialuronidasa) o la positividad de anticuerpos a antígenos estreptocócicos extracelulares (antiestreptocina) incrementa la detección de la infección estreptocócica previa virtualmente en todos los casos.

La respuesta de anticuerpos antiestreptocócicos está presente cuando se inicia la fiebre reumática, pues alcanza su pico 4 o 5 semanas después de la infección faríngea por estreptococo, para declinar en los meses siguientes; el incremento inicial de los títulos denota infección reciente. Para el diagnóstico infantil, los criterios propuestos por Jones, son los más aceptados, estos establecen el diagnóstico de Fiebre Reumática al demostrarse que existen, dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, siempre que se demuestre una infección estreptocócica reciente.

La fiebre reumática, como enfermedad inflamatoria aguda, cursa con VSG muy acelerada y aumento de la proteína C reactiva, así como de otros reactantes de fase aguda. También suele observarse anemia moderada normocrómica normocítica y leucocitosis con neutrofilia. La corea de Sydenham es una

excepción, pues los reactantes de fase aguda suelen ser normales y, además, al ser una manifestación tardía, los títulos de ASO pueden no estar elevados. (1)

Tabla: Pautas para el diagnóstico del episodio inicial de la fiebre reumática  
(Criterios de Jones, actualización 1992).

MANIFESTACIONES MAYORES DE JONES	MANIFESTACIONES MENORES DE JONES
Carditis	Fiebre
Poliartritis	Artralgia
Corea de Sydenham	Índice de sedimentación de los eritrocitos elevado o proteína C positiva.
Eritema Marginado	Intervalo prolongado de la banda PR
Nódulos subcutáneos	

\* Debe acompañarse de pruebas de una infección precedente por del estreptococo grupo A. (7)

## DIAGNÓSTICO DE CARDITIS REUMÁTICA ACTIVA.

Aunque la fiebre reumática es una enfermedad sistémica con implicación multiorgánica, ninguna de sus manifestaciones, a excepción de carditis, conduce al daño permanente.

La detección de la carditis reumática activa, basada en los criterios de Jones es de gran importancia pronóstica y terapéutica. Es poco frecuente que el diagnóstico de carditis por medio de los criterios de Jones sea difícil, específicamente cuando la carditis es la manifestación aislada de la enfermedad, o cuando la actividad reumática ocurre en una patología reumática cardíaca previa. Es importante desarrollar una estrategia de diagnóstico que resulte más eficiente, aplicando también los criterios ya existentes, con el surgimiento de nuevas modalidades para el diagnóstico de patologías cardíacas, como por ejemplo el ultrasonido de ecografía Doppler (eco-Doppler)

que ha planteado la opción de modificar los criterios de Jones para incorporar estas técnicas.

En el caso de la fiebre reumática, el diagnóstico de un episodio primario de carditis se basa en presencia de un soplo, lo que revela la presencia clínica de pericarditis, o de un paro cardíaco congestivo. La pericarditis y el paro cardíaco congestivo casi nunca ocurren en ausencia de la implicación valvular. En un caso de reincidencia de fiebre reumática, la implicación cardíaca reumática ocurre casi invariable si el episodio inicial de la fiebre reumática afectó el corazón.

El diagnóstico de carditis por lo tanto sigue siendo un problema, y la solución no es obviamente la formulación de otro sistema de criterios clínicos. El desarrollo de las ayudas del laboratorio del uso de diagnóstico incremental es deseable. Porque la valvulitis constituye la condición indispensable del carditis reumática, la documentación ecocardiográfica de lesiones valvulares regurgitantes debe teóricamente, ser de ayuda significativa.

La regurgitación mitral (RM) clínica y la regurgitación aórtica (RA) son diagnósticos de carditis reumática aguda. La carditis reumática difícilmente se diagnostica en ausencia de la regurgitación de la válvula, la auscultación precordial ha sido la más utilizada para el diagnóstico de (regurgitación estenosis) SR. y de RA. Sin embargo, los estudios hechos incluso en el auge de la auscultación cardíaca han demostrado que la regurgitación valvular no se puede detectar siempre por la auscultación clínica rutinaria.

La examinación de Eco-Doppler identifica la regurgitación valvular no perceptible, permitiendo la visualización de la estructura de la válvula, y la detección de causas sin relación de la disfunción de la válvula, tales como prolapso de la válvula mitral. Es importante observar que la utilidad incremental de eco-Doppler sería inversamente proporcional a las habilidades clínicas.

Una contribución importante de eco-Doppler podría residir en la identificación del grupo de los pacientes que no demuestran la implicación cardíaca clínica durante un ataque de la fiebre reumática, aunque la exclusión del diagnóstico de carditis puede ser facilitada perceptiblemente. El uso de este método auxiliar de diagnóstico no modifica el manejo de fiebre reumática aguda sin importar si la carditis leve esta presente o ausente.

En un estudio realizado por la (AHA), se observó que la utilidad del eco-Doppler se limita a la detección de carditis subclínica. Demostraron también que pacientes con evidencia de implicación valvular presentaron de 18 a 36 meses posteriores a este, nuevamente regurgitación valvular, al observar que la mayoría de los casos de carditis reumática se resolvía con profilaxis de penicilina, esta reincidencia de regurgitación, era resultado de una profilaxis inadecuada.

Otro grupo de pacientes sin carditis clínicamente evidente, al padecer un ataque espontáneo desarrollan carditis clínicamente evidente con daño cardíaco en las repeticiones subsecuentes. En este caso es posible que estos pacientes padecieran carditis subclínica demasiado suave para ser detectado clínicamente, en este caso el Eco-Doppler nos auxiliara para identificarla. Así, si va a ser utilizado el eco-Doppler para diagnosticar carditis, entonces los criterios deberán ser desarrollados y utilizados razonablemente excluyendo la regurgitación de la válvula que se puede ver en pacientes sanos, por lo tanto el uso del eco-Doppler será solicitado en casos que se haya descartado cualquier otro padecimiento y que este sea solo para confirmar ya un diagnóstico previo, pues al ser un medio tan sensible detecta cualquier anomalía.

La detección de carditis reumática eco-perceptible es costosa y no cambiará el manejo de la estrategia de la profilaxis, se utilizará en ambos grupos, es decir, con o sin carditis. Un ecocardiograma se podía utilizar mejor a la hora de la suspensión de la profilaxis. (22)

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial es extenso debido a la carencia de la especificidad de muchos de los resultados clínicos y la nulidad de una prueba de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

Diversas enfermedades necesitan ser consideradas, tales como la artritis reumatoide juvenil (JRA) y otras patologías del tejido conectivo. La implicación articular en JRA generalmente tiene una larga duración comparada con la fiebre reumática. Es generalmente poliarticular y simétrica, y afecta característicamente las articulaciones pequeñas de las manos. Los pacientes se quejan de dolor creciente por la mañana o después de períodos largos de la inmovilidad. La artritis de la espina dorsal cervical ocurre alrededor de la mitad de los casos pero es también frecuente en la fiebre reumática aguda.

Tabla: Diagnóstico diferencial de la fiebre reumática

Artritis reumatoide juvenil	leucemia
Lupus eritematoso sistémico	Artritis de Gonococica
Endocarditis infecciosa	Tuberculosis
Artritis reactiva	Enfermedad de Lyme
Enfermedad de la célula de hoz	Enfermedad del suero
Otras enfermedades del tejido conectivo.	Reacciones a las drogas
Septicemia	

La implicación cardíaca, la endocarditis contagiosa y la pericarditis se deben considerar en pacientes con fiebre reumática recurrente, esta presentara fiebre persistente de origen desconocido.

La esplenomegalia, fenómenos vasculares e inmunológicos, la demostración de vegetaciones en el ecocardiograma y los cultivos positivos de la sangre son indicativos de endocarditis infecciosa. La gammagrafía cardíaca Gallium-67 puede ser provechoso en esta situación.

Las características clínicas sistémicas más comunes del lupus eritematoso (SLE) son: fiebre reumática aguda, artralgia aguda y artritis transitoria, afecta a varios órganos, incluyendo el riñón, el sistema nervioso central, la piel, y la sangre. La diagnosis se hace en las evidencias clínicas y es confirmada por estudios serológicos.

## PRUEBAS DE LABORATORIO.

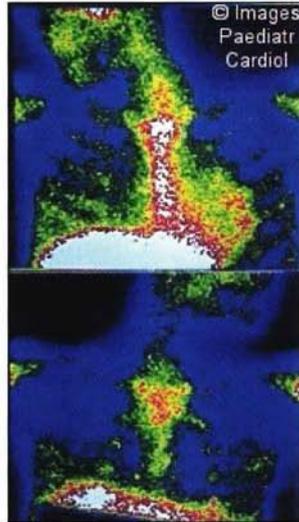
Los reactivos agudos de la fase son útiles en ayudar a reconocer la fiebre reumática aguda y también a excluir otras enfermedades. Los índices de sedimentación de eritrocitos (VSG) y la proteína C-reactiva son provechosos en la supervisión de actividad inflamatoria.

La evidencia del laboratorio de una infección precedente del estreptococo grupo A se debe buscar, por la demostración del estreptococo grupo A en la garganta del cultivo o la prueba estreptocócica rápida del antígeno, o ya sea utilizando pruebas estreptocócicas del anticuerpo. Los resultados elevados o altas de la antiestreptolisina O (ASO) ocurren en más de 80% de pacientes con faringitis aguda del estreptococo grupo A. Hay una respuesta notable durante la fase aguda de la fiebre reumática. La especificidad de la prueba se ha demostrado para ser el 93% con resultados de ASO sobre 960 IU/ml.

El ritmo cardíaco en relación con el intervalo prolongado de la banda no es un hallazgo específico. Los complejos de tensión baja de QRS y los cambios del segmento del ST se pueden encontrar en la presencia de pericarditis y de la efusión pericardial.

Otra opción es la biopsia Endomiocardial, esta es invasora y no provee de información adicional al diagnóstico de fiebre reumática y debe ser limitada a la investigación clínica.

La gammagrafía cardiaca en la exploración, ha demostrado que auxilia a distinguir si se trata de una patología aguda, crónica, inactiva, o activa de la enfermedad reumática del corazón.



Gammagrafía Gallium-67 del miocardio, demostrando en la izquierda, un estudio positivo, con la hipercaptación en la proyección del corazón y, a la derecha, un estudio negativo. (1)

El papel de la ecocardiografía para diagnosticar valvulitis sin resultados auscultatorios se ha discutido. Actualmente la regurgitación subauscultatoria de la válvula no se considera un criterio de diagnóstico para la fiebre reumática aguda. (1)

## EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.

El curso de la fiebre reumática es autolimitado y sigue una secuencia que se inicia con poliartritis y fiebre. La carditis aguda se presenta en el 50-75% de los casos. La expresión más frecuente de la carditis es la inflamación valvular aguda, que puede resolverse o evolucionar hacia la enfermedad valvular reumática crónica.

La duración de la fiebre reumática es inferior a 6 semanas en el 75% de los pacientes; dura menos de 3 meses en el 90% de los casos, y sólo en el 5% tiene un curso superior a 6 meses.

La enfermedad tiene tendencia a las recidivas, en relación siempre con una infección estreptocócica previa. Son más frecuentes las recidivas durante los 5 años que siguen al primer episodio, en los pacientes que presentan enfermedad reumática cardíaca y cuando las infecciones estreptocócicas tienen hiperrespuesta. (13)

## CAPÍTULO VII.

### TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PROFILAXIS.

#### TRATAMIENTO DE LA FARINGITIS Y PREVENCIÓN DE LA FIEBRE REUMÁTICA AGUDA ESTREPTOCÓCICA.

La prevención de ataques iniciales de fiebre reumática (prevención primaria) requiere la erradicación del estreptococo grupo A de la faringe, dando especial énfasis a la necesidad de esta erradicación, como parte del tratamiento de la fiebre reumática aguda. (1)

#### PRINCIPIOS DE LA FARINGITIS Y EL USO ADECUADO DE AGENTES ANTIMICROBIANOS.

La molestia en la garganta, es una de las quejas más comunes de la pediatría, dando como resultado millones de visitas al consultorio del médico cada año. La presencia del estreptococo grupo A (estreptococo pyogenes), es la causa bacteriana principal de la faringitis. El diagnóstico y tratamiento de la faringitis estreptocócica son importantes porque la terapia antimicrobiana iniciada en un plazo de 9 días del inicio es eficaz para la prevención de fiebre reumática aguda. Además, el tratamiento de la infección estreptocócica del grupo A puede prevenir complicaciones supurativas, conducir a una resolución más rápida de la enfermedad, y prevenir la extensión de la infección. (23)

#### PENICILINAS ORALES.

La opción del antibiótico oral es la penicilina V (fenoximetilpenicilina). Muchos ensayos clínicos comparativos recientes utilizaron dosificaciones de 40 mg/kg por 24 horas, tres veces al día, para no exceder 750 mg. Generalmente 250 mg diarios de dos o tres veces al día, se recomiendan para la mayoría de los niños. Escasa información se encuentra disponible, sobre dosis comparables en

adultos; por lo tanto, una dosis de 500mg. diarios de dos a tres veces es lo recomendable para los adolescentes y adultos. La duración del tratamiento con la penicilina regularmente será un período de diez días, aunque serán probablemente asintomáticos los últimos días. La penicilina V se elige antes que la penicilina G porque ser más resistente al ácido gástrico. Aunque las penicilinas de amplio-espectro como la ampicilina y amoxicilina, se utilizan a menudo para el tratamiento de la faringitis del estreptococo grupo A, no ofrecen ninguna ventaja microbiológica sobre la penicilina V que es menos costosa.

#### PENICILINA G BENZATÍNICA INTRAMUSCULAR.

La penicilina G benzatínica se prefiere particularmente en pacientes que son poco propensos a cumplir con una terapia oral de diez días de duración y en pacientes con antecedentes personales familiares de fiebre reumática, enfermedad cardíaca reumática o en pacientes que se vean afectados por factores ambientales tales como condiciones de hacinamiento, estado socioeconómico bajo que obliguen a permanecer en zonas de contaminación ambiental, y temperaturas extremas, estos pacientes tienen el riesgo substancial para desarrollar fiebre reumática. La dosis de la Penicilina G benzatínica será una sola ampolla aplicada intramuscularmente. Esta formulación es dolorosa; las inyecciones que contienen la penicilina procaínica además de la penicilina G benzatínica son menos dolorosas, para disminuir el dolor puede calentarse a temperatura ambiente antes de su administración. La dosificación recomendada de la penicilina G benzatínica es 600 000 U intramuscular para los pacientes que pesan 27 kilogramos (60 libras) o menos, y 1 200 000 U para los pacientes que pesan más de 27 kilogramos. La combinación de 900 000 U de la penicilina G benzatínica y 300 000 U de la penicilina G procaínica es una terapia satisfactoria para la mayoría de los niños. La eficacia de esta combinación para pacientes de más peso tales como adolescentes o adultos requiere estudio adicional.

Las reacciones alérgicas a la penicilina son más comunes en adultos que en niños. Las reacciones ocurren en solamente en un porcentaje pequeño de

pacientes, son más frecuentes después de la aplicación, e incluyen el edema angioneurótico y urticaria. Anafilaxia, rara pero seria. Se debe obtener una historia cuidadosa para las reacciones alérgicas a la penicilina.

#### OTROS AGENTES ANTIMICROBIANOS MACRÓLIDOS.

La eritromicina oral es aceptable para los pacientes alérgicos a la penicilina. El tratamiento también se debe prescribir por 10 días. Mg/kg de estolato de eritromicina (20 a 40 mg. por día dos a cuatro dosis divididas) o el etilsuccinato de eritromicina (40 mg/kg por día dos a cuatro dosis divididas) es eficaz en el tratamiento de faringitis estreptocócica; sin embargo, la eficacia de esta dosis en adultos requiere estudio adicional. La dosis máxima de eritromicina es 1 g/d. Aunque las cepas del estreptococo grupo A resistentes a la eritromicina son frecuentes en algunas áreas del mundo y han dado lugar a faltas del tratamiento, son infrecuentes en mayores partes de los Estados Unidos.

La azitromicina, es un macrólido que tiene un patrón similar de susceptibilidad al de la eritromicina contra el estreptococo grupo A pero puede causar efectos secundarios gastrointestinales. La azitromicina se puede administrar una vez al día y produce altas concentraciones en tejido amigdalino. Un curso de cinco días de azitromicina es lo más terapéutico. La dosificación recomendada es de 500g como dosis única el primer día, seguido por el magnesio 250mg una vez al día por 4 días.

#### CEFALOSPORINAS ORALES.

Una terapia durante diez días con cefalosporina administrada por vía oral es una alternativa aceptable, particularmente para los individuos alérgicos a la penicilina. Las cefalosporinas de bajo espectro tales como cefadroxil o cefalexina son probablemente preferibles a las cefalosporinas de amplio-espectro tales como cefaclor, cefuroxima. Algunas personas alérgicas a la penicilina (menos del 20%) presentan igualmente alergia a las cefalosporinas,

por lo que no deben ser utilizadas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (de tipo anafiláctico) a la penicilina.

Varios informes indican que una terapia con duración diez días con una cefalosporina oral, es superior a una terapia de igual duración de penicilina oral para la supresión del estreptococo grupo A de la faringe. Los informes recientes sugieren igualmente que una terapia de cinco días con cefalosporinas orales seleccionadas pueda ser comparable a un curso de diez días con penicilina oral, aunque tales regímenes no son aprobados actualmente por la Administración del Alimentos y Drogas (FDA), si apoya estudios que se autorizan para ampliar y confirmar dichas observaciones.

Aunque es importante mencionar que la Azitromicina y las cefalosporinas orales tienen un costo considerablemente alto frente al costo de la penicilina.

#### OTRAS CONSIDERACIONES.

Existen otro tipo de antibióticos que no serán eficaces en el tratamiento de esta patología, ya sea por su nula eficacia o su alta toxicidad , tales como; tetraciclinas que no se deben utilizar debido al alto predominio de cepas resistentes al medicamento, las sulfamidas y el trimetoprim con sulfametoxazol no suprimirán el estreptococo grupo A en pacientes con faringitis y no se deben utilizar para tratar infecciones activas, el cloranfenicol no se recomienda debido a eficacia imprevisible y seria toxicidad potencial.

#### INEFICIENCIA DEL TRATAMIENTO.

El fracaso en la erradicación del el estreptococo grupo A de la garganta ocurre más con frecuencia cuando la administración de la penicilina es oral, y una erradicación más eficiente cuando se utiliza la administración de la penicilina G benzatínica, aplicada por vía intramuscular. Los casos de episodios repetidos con terapia antibiótica no están indicados en pacientes asintomáticos que continúan abrigando el estreptococo grupo A después de la terapia apropiada.

Muchos pacientes en quienes el tratamiento falla son los portadores crónicos que han prolongado períodos de la colonización del estreptococo grupo A. La aplicación de terapia antibiótica en pacientes asintomáticos estará indicada en casos en que padezcan fiebres frecuentes, o que existan antecedentes familiares de fiebre reumática. En los individuos sintomáticos que continúan albergando el estreptococo grupo A en la faringe después de la conclusión correcta de una terapia médica, se indicará un segundo régimen de medicamentos, basado en otro esquema. Los agentes tales como amoxicilina con clavulato, cefalosporinas, clindamicina, y la combinación de la penicilina con rifampicina pueden ser favorables en el tratamiento de pacientes con faringitis generada por el estreptococo grupo A en la cual el tratamiento de la penicilina ha fallado. (24)

Tabla: Prevención primaria de la fiebre reumática.

Agente	Esquema terapéutico
Benzatínica	600.000 U para los pacientes
penicilina G	< 27Kg; 1.200.000 U  para los pacientes > 27kg, IM (una vez)  o
Penicilina V	Niños: 250mg 2-3 veces diarias, VO (10 d)  Adolescentes: 500mg 2-3 veces diarias, VO (10 d)
Para los individuos alérgicos a la penicilina:	
Eritromicina:	20-40mg/kg/d 2-4 veces diarias, VO (10 d)
Estolato	o
Etilsuccinato	40mg/kg/d 2-4 veces diarias, VO (10 d)  (máximo 1g/d)

El consejo sobre enfermedad vascular de la Asociación Americana del Corazón, indica que la profilaxis antibiótica es la manera más segura de prevenir ataques recurrentes de fiebre reumática aguda y se recomienda en pacientes que ya les ha sido previamente diagnosticada esta patología, y en otras enfermedades como, endocarditis y enfermedad reumática de Kawasaki

### CONSIDERACIONES GENERALES DE LA PREVENCIÓN DE ATAQUES RECURRENTE DE LA FIEBRE REUMÁTICA (PREVENCIÓN SECUNDARIA).

Un individuo con un ataque anterior de fiebre reumática con el cual desarrollo faringitis estreptocócica está en un alto riesgo para un ataque recurrente de fiebre reumática. Una infección del estreptococo grupo A no necesita ser sintomática para accionar una repetición. Además, esta repetición de fiebre reumática puede ocurrir incluso cuando una infección sintomática se trata óptimamente. Por estas razones, la prevención de la fiebre reumática recurrente requiere profilaxis antimicrobiana continua independientemente de su manifestación clínica. La profilaxis continua se recomienda en pacientes con historias bien documentadas de la fiebre reumática (incluyendo casos manifiestos solamente por la corea de Sydenham) y éstas con evidencia definida de la enfermedad cardiaca reumática. Tal profilaxis debe ser iniciada tan pronto como se diagnostique la fiebre reumática aguda o la enfermedad cardiaca reumática. El uso de un curso terapéutico completo de la penicilina se debe indicar inicialmente a los pacientes con fiebre reumática aguda para suprimir el estreptococo grupo A residual, incluso si un cultivo de la garganta da resultados negativos en ese tiempo. Las infecciones estreptocócicas que se presenten en miembros de la familia de pacientes con fiebre reumática actual se deben tratar puntualmente.

## DURACIÓN DE LA PROFILAXIS.

La profilaxis antimicrobiana continua proporciona la protección más eficaz contra repeticiones episódicas de la fiebre reumática. El riesgo de la repetición depende de varios factores, aumenta si se han padecido previos y múltiples episodios, y el riesgo disminuye si el intervalo entre episodios ha sido largo. Además, la probabilidad de adquirir una infección superior estreptocócica de la zona respiratoria es una consideración importante. Los médicos deben considerar cada situación individual al determinar la duración apropiada de la profilaxis. Los pacientes que han tenido carditis reumática, con o sin enfermedad valvar, tienen un riesgo relativamente alto de repeticiones de carditis y son susceptibles de tener una implicación cardiaca cada vez más severa con cada repetición. Por lo tanto, los pacientes que han tenido carditis reumática deben recibir profilaxis antibiótica a largo plazo y quizás para toda la vida. La duración de la profilaxis depende del daño residual del corazón (enfermedad valvar) este presente o ausente. Para los pacientes con enfermedad valvar persistente, el comité recomienda la profilaxis por lo menos 10 años después del episodio de la fiebre reumática aguda y por lo menos hasta los 40 años de la edad.

Si la gravedad de la lesión cardiaca lleva a realizar un procedimiento quirúrgico valvular, incluyendo el reemplazo protésico de la válvula, deberá someterse a un tratamiento profiláctico incluso después de la cirugía. Para los pacientes sin enfermedad valvular persistente, la profilaxis debe continuar por 10 años, o según sea necesario.

En contraste, los pacientes que han tenido fiebre reumática sin carditis reumática están considerablemente en menor riesgo de implicación cardiaca al surgir una repetición. Por lo tanto, un médico puede considerar el continuar la profilaxis en estos individuos después de varios años. En general, la profilaxis debe continuar hasta que se erradique completamente o 5 años posteriores al último ataque de fiebre reumática.

## OPCIÓN DEL PROGRAMA PARA LA PREVENCIÓN DE LA FIEBRE REUMÁTICA RECURRENTE.

### PENICILINA G BENZATÍNICA INTRAMUSCULAR.

Una aplicación intramuscular de 1 2000 000 U de esta penicilina larga duración cada 4 semanas es el régimen recomendado para la prevención secundaria en la mayoría de las circunstancias, particularmente en países donde la incidencia de la fiebre reumática es alta, en circunstancias especiales, o en ciertos individuos de riesgo elevado, como pacientes con carditis reumática residual, por lo tanto la administración de la penicilina G benzatínica cada 3 semanas se justifica y se recomienda. Esta terapia es de valor particular en pacientes con alto riesgo de recurrencia de fiebre reumática, especialmente en enfermedad cardíaca reumática en la cual la una recurrencia es muy seria. Las ventajas de la penicilina G benzatínica son numerosas y su gran desventaja es lo dolorosa que resultan para el paciente

### MEDICACIÓN ORAL.

La profilaxis oral acertada depende sobre todo de la colaboración del paciente al llevar a cabo los regímenes prescritos. Los pacientes necesitan instrucciones cuidadosas e incluso repetitivas sobre la importancia de continuar con su administración, pero incluso con el óptimo seguimiento de los pacientes, a la terapia el riesgo de una reincidencia es más alta en individuos que reciben profilaxis oral que en los que reciben la penicilina intramuscular G del benzatínica. La terapia oral es más apropiada para los pacientes en un riesgo más bajo para la repetición de la fiebre reumática. Por consiguiente, algunos médicos eligen sustituir la vía intramuscular en el esquema profiláctico cuando se ha alcanzado el fin de la adolescencia o edad adulta joven y haber permanecido sin ataques reumáticos por lo menos 5 años.

## PENICILINA V.

La dosificación para los niños y los adultos es de 250mg. dos veces al día. No hay datos publicados sobre el uso de otras penicilinas, macrólidos, o cefalosporinas para la prevención secundaria de la fiebre reumática.

## SULFADIAZINA.

Mientras que las sulfamidas no son eficaces en la extirpación del estreptococo grupo A, si previenen la infección. La dosis recomendada del sulfadiazina es 0.5 g una vez al día para los pacientes con 27 kilogramos (60 libras), de peso o menos y 1.0 g una vez al día en pacientes que pesan más de 27 kilogramos. Sulfadiazina y el sulfisoxazol parecen ser equivalentes; por lo tanto, el uso del sulfisoxazol es aceptable, basado en la extrapolación de los datos que demuestran que la sulfadiazina posee eficacia en profilaxis secundaria. La dosis recomendada del sulfisoxazol es igual que para la sulfadiazina. La profilaxis de la sulfamida esta contraindicada en el embarazo debido al paso transplacentar de las drogas y de la competición potencial con la bilirrubina para los sitios que unen albúmina.

## ERITROMICINA.

Para el paciente que es alérgico a la penicilina y al sulfisoxazol, se recomienda la eritromicina. La dosis para los niños y los adultos es de 250 mg dos veces al día. (24)

Tabla: Prevención secundaria de la fiebre reumática.

Agente	Esquema Terapéutico
Benzatínica	1.200.000 U cada 4 semanas *, IM
penicilina G	o
Penicilina V	250mg dos veces al día, VO
	o
Sulfadiazina	500mg una vez diariamente para los pacientes < 27kg; 1g una vez diariamente para los pacientes > 27kg, VO
Para los individuos alérgicos a la penicilina y al sulfadiazina:	
Eritromicina	250mg dos veces al día, Oral

\* En situaciones de riesgo elevado, se recomienda la administración cada 3 semanas.

## PAUTAS PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA.

### PROFILAXIS DE LA FIEBRE REUMÁTICA.

Los pacientes que han tenido un episodio de fiebre reumática están en alto riesgo de desarrollar episodios recurrentes de fiebre reumática aguda. Los pacientes que desarrollan carditis son especialmente propensos a los episodios recurrentes con ataques subsecuentes. Así, la prevención secundaria de las recaídas reumáticas subsecuentes de la fiebre es de gran importancia. La profilaxis antimicrobiana continua ha demostrado ser eficaz, por lo tanto, cualquier paciente que ha tenido fiebre reumática con o sin carditis (incluyendo estenosis mitral MS) debe tener profilaxis para la fiebre reumática recurrente. La profilaxis de por vida se recomienda en pacientes que han tenido carditis y enfermedad residual valvular y en casos de constante contacto con pacientes con alto predominio de infecciones estreptocócicas, como por ejemplo en

casos en que la ocupación laboral o el estilo de vida, predisponga a esto, como los profesores y trabajadores de la guardería, o personas en hacinamiento.

## TERAPIA MÉDICA.

Debido a que la fiebre reumática causa principalmente la estenosis mitral (MS), la profilaxis en este caso es recomendable. Se aconseja a los pacientes que tienen que un grado más leve del MS, evitar tensiones físicas inusuales. Los agentes con características cronotrópicas negativas, tales como bloqueadores del canal del calcio, presentan ventaja sobre los pacientes con ritmo del seno al llevar a cabo esfuerzo si los síntomas ocurren con altos ritmos cardíacos. La restricción de la sal y la administración intermitente de un diurético son útiles, sobre todo si hay evidencia de la congestión vascular pulmonar.

## LESIONES ESPECÍFICAS.

Las mujeres embarazadas jóvenes con un episodio previo de fiebre reumática de y de la carditis reumática agudas deben continuar recibiendo profilaxis con penicilina atendiendo los cuidados del embarazo. Los pacientes con leve a moderado MS pueden ser manejados casi siempre con un uso terapéutico de diuréticos y del bloqueo. Este cuidado debe llevarse a cabo para evitar la pérdida desmesurada de metabolitos por medio de la diuresis y proteger al organismo de una pérdida incontrolada de otros componentes. (25)

## ARTRITIS.

Los salicilatos siguen siendo los medicamentos de primera elección en el tratamiento de la artritis. La respuesta es generalmente excelente. El tratamiento se debe comenzar en 80 a 100 mg/kg/día (máximo, 4g diariamente) por 3-4 semanas. El naproxeno (10-15mg/kg/día, oferta) es un medicamento alternativo, de buena respuesta. Otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos también pueden ser utilizados.

## CARDITIS.

Los corticoesteroides están indicados para moderar la carditis severa, aunque la eficacia en la reducción de secuelas no se ha probado hasta ahora. Albert y col. realizó un análisis de la literatura en el tratamiento de carditis reumática, comparando los corticoesteroides y los salicilatos en la prevención de daño valvular. Es claro que los corticoesteroides son superiores a los salicilatos en tener resolución más inmediata de manifestaciones agudas. La prednisolona, 2mg/kg/día (máximo, 60mg/día) se utiliza por dos semanas y después de esto, la dosis se disminuye gradualmente, reduciendo 20 a el 25% de la dosis anterior cada semana. El uso mesurado y concomitante de los salicilatos auxiliara a prevenir manifestaciones posteriores. En carditis severa, la terapia se puede iniciar con metilprednisolona por vía intravenosa.

El paro cardíaco responde generalmente a los esteroides. Es recomendable tener reposo absoluto y aislado. La terapéutica con diuréticos y los vasodilatadores se pueden utilizar en pacientes con una descompensación hemodinámica severa. La digoxina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de toxicidad en presencia de miocarditis activa. El tratamiento quirúrgico en la etapa aguda debe ser considerado cuando la terapia clínica es ineficaz al controlar falta cardíaca. (1)

## INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN FIEBRE REUMÁTICA AGUDA.

No hay tratamiento farmacológico probado que altere la historia natural de carditis reumática, aunque los corticoesteroides y la aspirina se administran con frecuencia. El trabajo reciente ha indicado que la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede tener ventaja en desórdenes cardiacos inmune-mediados. Esto se ve particularmente en la enfermedad de Kawasaki, en la cual el uso de la dosis-alta IGIV reduce marcadamente el predominio de las anomalías de la arteria coronaria.

En estudios realizados a pacientes con episodios previos de fiebre reumática aguda que cumplió con los criterios de Jones (1965) los cuales determinaban su inscripción al estudio, posteriormente, la primera infusión de IGIV o de placebo fue aplicada en un plazo de 72 horas de la admisión al hospital o inmediatamente establecido el diagnóstico de fiebre reumática aguda estrictamente positiva. Una evaluación de diagnóstico inicial consistió en una cuenta de sangre completa, una prueba de sedimentación de eritrocitos (ESR), proteína C-reactiva, serología estreptocócica, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, urea y electrolitos, pruebas de la función hepática, serología de la hepatitis, serología del virus de Epstein-Barr, serología del sarampión, serología del micoplasma, cultivo de la garganta, de sangre, orina del medio, electrocardiograma (ECG), la radiografía del pecho, y ecocardiografía detallada. Los criterios de la exclusión incluyeron a pacientes con un ESR de  $< 30$  mm/h, de la deficiencia de IgA, de corea, de la evidencia de daño valvular marcado, o de la evidencia de valvulitis crónico en la ecocardiografía.

El paciente, la familia, y los cardiólogos eran inconscientes del medicamento que se le administraba. Los pacientes eran estratificados en base a la presencia y la severidad de la carditis antes de la distribución aleatoria. Cada paciente recibió una infusión de IGIV o del placebo (dextrosa del 4%, 0.18% salino normal) en una dosis de 1 g/kg el los días 0 y 1 (60 g) y entonces 0.4 mg/kg del máximo, el los días 14 y 28.

Todos los pacientes recibieron el cuidado estándar para los niños con fiebre reumática aguda, que consiste en permanecer en cama en el hospital por 2 semanas, con aplicación de penicilina oral durante este tiempo, y 4 administraciones semanales de penicilina benzatinica de acción prolongada por vía intramuscular. Los salicilatos fueron utilizados según lo requerido para la relevación sintomática de la artritis pero no prescritos rutinariamente. Los medicamentos cardiacas fueron administrados según lo requerido, los corticoesteroides no fueron utilizados. Los pacientes con carditis permanecían en cama en el hospital hasta que el ESR era  $< 30$  mm/h, y los pacientes sin

carditis se recomendó solo restricción física ya en su vida normal durante 2 semanas.

El estudio se realizó a 62 pacientes, uno de ellos se retiró cuando le fue realizado un diagnóstico alternativo. 29 recibieron IGIV y 32 recibieron placebo entre marzo 1992 y de octubre de 1995. Otro paciente con carditis se retiró del estudio después de la primera semana (opción parenteral), y otro con carditis se retiró después de 6 meses por cambio de residencia. Habían seleccionado al azar dos de estos pacientes al grupo de IVIG. La carta recordativa a 12 meses fue terminada en los 59 pacientes restantes que se incluyen en este informe.

No había diferencias demográficas básicas entre los 2 grupos al inicio del estudio. De estos pacientes 19 pacientes presentaban poliartritis migratoria, 35 tenían carditis clínica, y 4 tenían carditis subclínica en la diagnosis. Había 2 pacientes con pericarditis en cada grupo. Ocho pacientes sin carditis en la admisión desarrollaron la evidencia del carditis 2 a 6 semanas más adelante. Cuatro de éstos desarrollaron carditis subclínica solamente, y 4 desarrollaron carditis clínica.

22 pacientes presentaban artritis como criterio importante, 16 tenían únicamente presentaban carditis, 1 artritis con nódulos subcutáneos, 2 presentaban carditis y corea, y 1 tenía eritema marginal y carditis. Ningún paciente padecía episodios recurrentes de fiebre reumática. El engrosamiento de menor importancia de la válvula mitral en 4 pacientes fue atribuido a la fiebre reumática aguda más que a la crónica. Los antecedentes familiares de la fiebre reumática estaban presentes en 22 pacientes (el 37%; 14 IVIG, 8 placebo); principalmente tratándose del padre o hermano con un pequeño excedente a la mitad de los casos (el 54%); y un familiar, como los tíos en el resto. 35 pacientes (el 59%) refirieron molestia en la garganta, antes o después de admisión, pero solamente 13 (el 37%) de éstos recibían el tratamiento antibiótico. Solo 4 pacientes tenían un curso antibiótico prescrito y llevado a cabo apropiadamente. 12 pacientes (el 20%) tenían cultivo positivo

estreptococo pyogenes en garganta al inicio. 61 tenía confirmación serológica de una infección estreptocócica precedente.

No había diferencia en el nivel del ESR, de la proteína C-reactiva, o de otros reactivos de la fase-aguda en 6 semanas. Una diferencia significativa en el ESR (tarifa de sedimentación de eritrocitos) entre los grupos fue considerada en la semana 2 pero no persistió.

Había 17 pacientes con carditis en el grupo y 22 de IVIG en el grupo del placebo. No se consideró ninguna diferencia significativa en la reducción en carditis al ser determinada con y sin carditis subclínica en 1 año, determinada en base de los pacientes afectados valvularmente. La estratificación preliminar había dado lugar a una proporción igual de pacientes con nulidad de carditis, leve, o severa en los grupos tratados y los del placebo, pero surgió un desequilibrio debido a retiros. No había diferencia en la proporción relativa de pacientes que exhibían en un cierto plazo la carditis leve, moderado, o severa determinada en 2, 4, o 6 semanas y en las visitas de control a los seis meses y un año. No había diferencias en índices de la función ventricular izquierda entre el IVIG y los grupos del placebo en el inicio ni en las revisiones de control. La fracción del acortamiento era normal en toda la investigación.

La aspirina fue utilizada para la relevación de la artritis sintomática solamente; 75% en el grupo de control y 55% en el grupo de IVIG fueron tratados hasta la resolución de síntomas. El análisis de estos pacientes con y sin carditis no demostró ninguna influencia de la aspirina en resultado cardíaco.

Debido a la activación de mediadores inflamatorios, era predecible que la IGIV reduciría al mínimo la valvulitis en fiebre reumática aguda, pero nuestro estudio no demostró esto. Las explicaciones posibles para una carencia de la eficacia demostrable de IGIV en este estudio incluyen la patogénesis de fiebre reumática aguda, de la dosis y del tipo de preparación de IGIV usado y de la energía del estudio. La eficacia de IGIV en la enfermedad de Kawasaki es dependiente en el paciente que recibe IGIV en el plazo de 10 días del inicio de

la sintomatología. En fiebre reumática aguda, es característico un intervalo de tres semanas entre la infección estreptocócica de la garganta y del inicio de síntomas.

No fue demostrada ninguna ventaja del uso de IGIV en fiebre reumática aguda, ya que no había reducción significativa en el grado de severidad de la carditis determinada clínicamente o por la ecocardiografía. Igualmente, no había mejora en el índice de la normalización de otros marcadores inflamatorios agudos en los pacientes que recibieron IVIG. (26)

#### COREA.

El tratamiento con el haloperidol (dosis inicial de 0.5 a 1mg/kg/día, al máximo, a 5mg/día) o ácido valproico (15-20 mg/kg/día) son benéficos para disminuir la severidad de movimientos involuntarios pero no en mejorar los síntomas del comportamiento. La carbamazepina también se ha sugerido como tratamiento de primera elección para la corea de Sydenham, pudiéndose utilizar alternativamente, el fenobarbital también puede ser utilizable en dosis de 5-7mg/kg/día. El tratamiento se mantiene generalmente por 8-12 semanas. Se ha sugerido la terapia intravenosa de la inmunoglobulina sin grandes resultados. (1)

## CAPÍTULO VIII.

### CONSIDERACIONES DENTALES.

No es posible determinar la predisposición a la fiebre reumática posterior a un tratamiento dental en un paciente susceptible que no recibió profilaxis. El principal riesgo al que esta predispuesto el paciente es a presentar bacteremia secundaria. Una fuente principal, es la cavidad bucal incluso cuando no hay una manipulación dental directa, es decir, que puede existir caries denta que lleve a una destrucción de los tejidos del diente, en especial al tejido pulpar, produciéndose una infección que será el medio perfecto para producir esta bacteremia, o al estar el odontólogo directamente trabajando sobre el área dañada, se ha demostrado que ocurre también con la masticación y dispositivos para irrigación bucal en los que se utiliza agua a presión.

### PREVENCIÓN.

1. Interrogar al paciente sobre antecedentes de fiebre reumática o alguna cardiopatía.
2. Si se sabe de la existencia de fiebre reumática se administra antibioticoterapia profiláctica antes del tratamiento dental. Debe administrarse profilaxis con antibiótico a todos los pacientes quienes es probable que haya hemorragia gingival por el tratamiento dental. No se requiere premedicación en el ajuste sencillo de dispositivos de ortodoncia y la eliminación de dientes deciduos.
3. Pedir al paciente que utilice para su aseo un enjuague bucal antibacteriano, como clorhexidina, inmediatamente antes del tratamiento dental para ayudar a reducir el número de microorganismos en la boca.

4. Llevar a cabo procedimientos dentales que no sean traumáticos.
  
5. Debe indicarse a los pacientes con susceptibilidad de fiebre reumática al tratamiento dental que consulten aun médico si presentan un cuadro de fiebre en el transcurso de tres meses de la atención dental. (27)

## VI.-CONCLUSIONES.

Hemos encontrado la interacción huésped-parásito en la fiebre reumática, la respuesta autoinmune del cuerpo humano esta mediada en gran parte por la similitud existente entre las proteínas del huésped y el parásito.

Con los nuevos estudios realizados se están abriendo las puertas para la elaboración de vacunas que ayuden a erradicar el estreptococo grupo A y que así ya no desencadene la fiebre reumática.

La genética en este trabajo es sumamente importante ya que no solo esta implicado el microorganismo sino que también el ser humano tiene relación ya que solo se desarrolla la enfermedad en pacientes con predisposición genética a la enfermedad.

Es importante conocer que el estreptococo grupo A esta evolucionando y que tiene transferencia genética lo que cada vez hace que la enfermedad sea más delicada.

El tratamiento más efectivo contra el estreptococo grupo A es la utilización de la penicilina G benzatínica. El uso de medicamentos como la azitromicina o la ampicilina no demostró ventaja alguna sobre la penicilina.

En caso de pacientes alérgicos a la penicilina se utiliza eritromicina. Encontramos que el uso de la eritromicina intravenosa para detener las lesiones cardiacas, no tiene eficacia alguna durante en transcurso de la enfermedad dado que el diagnóstico no es inmediato.

El odontólogo no esta exento de atender a pacientes con fiebre reumática y debemos de comprender los mecanismos de acción del microorganismo y su interacción con el organismo humano, para realizar un mejor tratamiento, una

profilaxis adecuada y una buena prevención. Pero lo más importantes es comprender que lo mejor es informar al paciente que en esta enfermedad es muy importante que los tratamientos se deben de llevar a cabo de forma adecuada y terminar los tratamientos para evitar resistencia bacteriana.

## VII.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Binotto MA, Guilherme L, Tanaka AC. *RHEUMATIC FEVER*. Images Paediatr Cardiol 2002;11:12-25
2. Shahbudin H. Rahimtoola, MB, FRCP; Robert L. Frye, MD., *VALVULAR HEART DISEASE*. Circulation 2000; 102:IV-24
3. Patricia Ferrieri, MD. *PROCEEDINGS OF THE JONES CRITERIA WORKSHOP*. Circulation. 2002; 106:2521.
4. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, George S. Kobayashi, Michael A. Pfaller *MICROBIOLOGÍA MÉDICA 4ª. EDICIÓN*, Ed. MOSBY 2002.
5. Beall B, Flacklam R Thompson T. *SEQUENCING EMM-SPECIFIC PCR PRODUCTS FOR ROUTINE AND ACCURATE TYPING OF GROUP A STREPTOCOCCI*. J Clin Microbiol 1996; 34 (4): 953-8.
6. Cunningham MW. *PATOGENESIS OF GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTIONS*. Clin Microbiol Re. 2000; 13 (3): 470-511
7. James B. Dale, Edna Y. Chiang, Shaoyou Liu, Harry S. Courtney and David L. Hasty. *NEW PROTECTIVE ANTIGEN OF GROUP A STREPTOCOCCI*. J Clin Invest, May 1999, Volume 103, Number 9, 1261-1268
8. Joseph J. Ferretti, William M. McShan, Dragana Ajdic, Dragutin J. Savic, Gorana Savic, Kevin Lyon, Charles. *COMPLETE GENOME SEQUENCE OF AN M1 STRAIN OF STREPTOCOCCUS PYOGENES*. PNAS | April 10, 2001 | vol. 98 | no. 8 | 4658-4663
9. Alma Edna Inzunza-Montiel, *PREVALENCIA DE LOS GENES (EMM, SPEA, SPEC, SOF, PRTF Y SIC) ASOCIADOS A LA VIRULENCIA DE CEPAS DE ESTREPTOCOCOS PYOGENES DE ORIGEN CLÍNICO*. Bioquímica 2004; vol. 29 Supl (1): 101
10. Kai W. Wucherpfennig. *MECHANISMS FOR THE INDUCTION OF AUTOIMMUNITY BY INFECTIOUS AGENTS*. J Clin Invierte, Octubre De 2001, Volumen 108, Número 8, 1097-1104

11. Noel R. Rose. *INFECTION, MIMICS, AND AUTOIMMUNE DISEASE*. J Clin Invest, April 2001, Volume 107, Number 8, 943-944
12. Sean D. Reid, Nancy P. Hoe, Laura M. Smoot and James M. Musser. *GROUP A STREPTOCOCCUS: ALLELIC VARIATION, POPULATION GENETICS, AND HOST-PATHOGEN INTERACTIONS*. J Clin Invest, February 2001, Volume 107, Number 4, 393-399
13. FARRERAS ROZMAN. *MEDICINA INTERNA*. EDICIÓN EN CD ROM
14. Harry M. Schragar, Sebastián Albertí, Colette Cywes, Graeme J. Dougherty, and Michael R. Wessels *HYALURONIC ACID CAPSULE MODULATES M PROTEIN-MEDIATED ADHERENCE AND ACTS AS A LIGAND FOR ATTACHMENT OF GROUP A STREPTOCOCCUS TO CD44 ON HUMAN KERATINOCYTES*. J Clin Invest, Volume 101, Number 8, April 1998, 1708-1716
15. Jovanka M. Voyich, Daniel E. Sturdevant, Kevin R. Braughton, Scott D. Kobayashi, Benfang Lei, Kimmo Virtaneva, David W. Dorward, James M. Musser, and Frank R. DeLeo. *GENOME-WIDE PROTECTIVE RESPONSE USED BY GROUP A STREPTOCOCCUS TO EVADE DESTRUCTION BY HUMAN POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES*. PNAS | February 18, 2003 | vol. 100 | no. 4 | 1996-2001 Published online before print February 6, 2003, 10.1073/pnas.0337370100
16. Colette Cywes, Ivan Stamenkovic and Michael R. Wessels. *CD44 AS A RECEPTOR FOR COLONIZATION OF THE PHARYNX BY GROUP A STREPTOCOCCUS*. J Clin Invest, October 2000, Volume 106, Number 8, 995-1002
17. Katrin Dinkla, Manfred Rohde, Wouter T.M. Jansen, Edward L. Kaplan, Gursharan S. Chhatwal and Susanne R. Talay<sup>1</sup> *RHEUMATIC FEVER-ASSOCIATED STREPTOCOCCUS PYOGENES ISOLATES AGGREGATE COLLAGEN* J. Clin. Invest. 111:1905-1912 (2003). doi:10.1172/JCI200317247
18. Jeffrey E. Galvin, Mark E. Hemric, Kent Ward and Madeleine W. Cunningham. *CYTOTOXIC MAB FROM RHEUMATIC CARDITIS*

- RECOGNIZES HEART VALVES AND LAMININ*. J Clin Invest, July 2000, Volume 106, Number 2, 217-224
19. John B. Zabriskie, MD. *T-CELLS AND T-CELL CLONES IN RHEUMATIC FEVER VALVULITIS* (*Circulation*. 1995;92:281-282.)
20. L. George Veasy, MD, Lloyd Y. Tani, MD, Judy A. Daly, PhD, Kent Korgenski, BA, Lonnie Miner, MD, James Bale, MD, Edward L. Kaplan, MD, James M. Musser, MD and Harry R. Hill, MD. *TEMPORAL ASSOCIATION OF THE APPEARANCE OF MUCOID STRAINS OF STREPTOCOCCUS PYOGENES WITH A CONTINUING HIGH INCIDENCE OF RHEUMATIC FEVER IN UTAH*. Pediatrics Vol. 113 No. 3 March 2004, pp. e168-e172
21. James C. Smoot, Kent D. Barbian, Jamie J. Van Gompel, Laura M. Smoot, Michael S. Chaussee, Gail L. Sylva, Daniel E. Sturdevant, Stacy M. Ricklefs, Stephen F. Porcella, Larye D. Parkins, Stephen B. Beres, David S. Campbell, Todd M. Smith, Qing Zhang, Vivek Kapur, Judy A. Daly, L. George Veasy, and James M. Musser. *GENOME SEQUENCE AND COMPARATIVE MICROARRAY ANALYSIS OF SEROTYPE M18 GROUP A STREPTOCOCCUS STRAINS ASSOCIATED WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER OUTBREAKS*. PNAS | April 2, 2002 | vol. 99 | no. 7 | 4668-4673\_\_Published online before print March 26, 2002, 10.1073/pnas.062526099
22. Jagat Narula, MD, PhD; Y. Chandrasekhar, MD; Shahbudin Rahimtoola, MB, FRCP *DIAGNOSIS OF ACTIVE RHEUMATIC CARDITIS* (*Circulation*. 1999;100:1576-1581.)
23. Benjamin Schwartz, S. Michael Marcy, William R. Phillips<sup>§</sup>, Michael A. Gerber, and Scott F. Dowell *PHARYNGITIS—PRINCIPLES OF JUDICIOUS USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS*. Pediatrics Vol. 101 No. 1 Supplement January 1998, pp. 171-174
24. *NIA TREATMENT OF ACUTE STREPTOCOCCAL PHARYNGITIS AND PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER* 1995 Pediatrics. (ISSN 0031 4005)

25. Committee Members; Robert O. Bonow, MD, FACC, Chair; Blase Carabello, MD, FACC; Antonio C. de Leon, Jr, MD, FACC; L. Henry Edmunds, Jr, MD, FACC; Bradley J. Fedderly, MD, FAAFP; Michael D. Freed, MD, FACC; William H. Gaasch, MD, FACC; Charles R. McKay, MD, FACC; Rick A. Nishimura, MD, FACC; Patrick T. O'Gara, MD, FACC; Robert A. O'Rourke, MD, FACC; ; Shahbudin H. Rahimtoola, MD, FACC. *GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASE. (Circulation. 1998;98:1949-1984.)*
26. L. M. Voss, MB, ChB; N. J. Wilson, MB, ChB; J. M. Neutze, MD; R. M. L. Whitlock, MB, ChB; R. V. Ameratunga, MB, ChB, PhD; L. M. Cairns, MB, ChB; D. R. Lennon, MB, Chb. *INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN ACUTE RHEUMATIC FEVER (Circulation. 2001;103:401.)*
27. Malcom A. Lynch; Vernon J. Brightman; Martin S. Greenberg, *MEDICINA BUCAL DE BURKET*; Novena Edición; Ed. McGraw-Hill Interamericana 1996.; pp. 463-467