UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA COMO MODIFICADOR DE LAS LESIONES CARDIACAS POR FIEBRE REUMATICA

AIDA CAROLINA AGUILAR ARRIVILLAGA

MEDICA Y CIRUJANA

Guatemala, agosto 2001

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA COMO MODIFICADOR DE LAS LESIONES CARDIACAS POR FIEBRE REUMATICA

Estudio de casos y controles con pacientes atendidos en el Hospital General San Juan de Dios en el periodo de 1995 – 2000

`

TESIS
Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencia Médica
de la Universidad de San Carlos de Guatemala

POR
AIDA CAROLINA AGUILAR ARRIVILLAGA

En el acto de su investidura de:
MEDICA Y CIRUJANA

Guatemala, agosto 2001

INDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
III.	JUSTIFICACION	5
IV.	OBJETIVOS	6
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	7
VI.	MATERIAL Y METODOS	18
VII.	PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS	22
VIII.	DISCUSION DE RESULTADOS	30
IX.	CONCLUSIONES	31
X.	RECOMENDACIONES	32
XI.	RESUMEN	33
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
XIII.	ANEXO	37

I. INTRODUCCION

La fiebre reumática es el resultado de una infección faríngea por estreptococo ß hemolítico del grupo A. Los pacientes con fiebre reumática tienen una respuesta celular incrementada, secundaria a una reactividad a las membranas de los estreptococos. Histológicamente se ha comprobado que el gran número de células linfocíticas encontradas en las lesiones, siendo estos en su mayoría células T ayudadoras, sobre todo en etapas activas de la enfermedad, son la causa del daño valvular. El tratamiento de dicha enfermedad es fundamental para prevenir la corea, eritema marginado y artritis pero mayormente la carditis y daño en válvulas cardiacas que originan daño extenso, progresivo y hasta la muerte. El tratamiento a largo plazo es de alto costo, en el caso de las complicaciones cardiacas, en su mayoría hay que recurrir al tratamiento quirúrgico, lo que significa algo inalcanzable para los pacientes de escasos recursos en Guatemala. (1,2,4,5,11,12,13,16,19,20,21,24)

En el presente estudio se analizó si existe mejoría clínica y de laboratorio en los pacientes con carditis reumática tratados con hidroxicloroquina, aunado al tratamiento convencional.

Para lograr este análisis se revisaron 104 expedientes clínicos que corresponden a los pacientes con diagnóstico de fiebre reumática y con seguimiento en el Hospital General San Juan de Dios, en el año 1995 al 2000. De estos, 61 cursaron con cardiopatía reumática; entre éstos se escogieron 23 casos y 28 controles, a los que se realizó una evaluación inicial y otra luego del tratamiento.

Entre los hallazgos más importantes podemos encontrar que hay una mejoría significativa en los pacientes tratados con tratamiento convencional más hidroxicloroquina, específicamente en velocidad de sedimentación, electrocardiograma y ecocardiograma.

Entre los efectos secundarios, se encontró únicamente la irritación gástrica.

La recomendación principal se dirige a la realización de un estudio clínico controlado para confirmar el beneficio del tratamiento con hidroxicloroquina en los pacientes con cardiopatía reumática.

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La fiebre reumática, es la secuela más grave de la infección faríngea por estreptococo ß hemolítico del grupo A. Algunas cepas de este microorganismo contienen antígenos en su membrana celular, que ocasionan una reacción cruzada con el tejido humano, esto produce daño inflamatorio no supurativo de piel, tejido celular subcutáneo, articulaciones, sistema nervioso central, en válvulas y músculo cardiaco. Los pacientes con fiebre reumática tienen una respuesta celular incrementada, secundaria a una reactividad a las membranas de los estreptococos, dicha reacción persiste por lo menos dos años después del ataque inicial provocando una autosensibilización a antígenos tisulares con efectos citotóxicos. Esto se ha comprobado histológicamente por el gran número de células linfocíticas encontradas en las lesiones, siendo estos en su mayoría células T ayudadoras (CD4), sobre todo en etapas activas de la enfermedad. En estudios inmunológicos se ha evidenciado que en fases agudas de la fiebre reumática se produce un incremento de células T CD4 positivas; células T CD8 normales y disminución de la producción de IL-2. En la fase de recuperación, las células T CD4 vuelven a la normalidad y las células T CD8 se elevan por encima de lo normal y la producción de IL-2 disminuye aun más. (1,2,4,5,11,12,16,17,20)

El tratamiento de la fiebre reumática consiste en administrar medicamentos analgésicos, antiinflamatorios y antimicrobianos; en el Hospital General San Juan de Dios se utilizan estos esquemas, y se incluye desde hace aproximadamente cuatro años la hidroxicloroquina como un modificador de la respuesta inflamatoria. Los antimaláricos producen inhibición de la síntesis de DNA y RNA, y proteína interactuando con ácido nucleico, altera el pH lisosomal interfiere con la unión ligando receptor y procesamiento de antígenos, inhibe las reacciones antigeno-anticuerpo, suprime la mitosis de linfocitos, actúa como antioxidante, estabiliza la membrana lisosomal, inhibe la actividad de la fosfolipasa, inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y fagocitosis, algunos antagonizan la acción de algunas prostaglandinas y es como previene el daño cardiaco.(5,7,20,21,22,23,24)

El estudio se realizó con pacientes atendidos en el Hospital General San Juan de Dios, con diagnóstico de carditis reumática, quienes fueron tratados con esquemas convencionales e hidroxicloroquina, en un estudio de casos y controles. Se tomó en cuenta las variables de edad, sexo, características clínicas y de laboratorio así como el tratamiento y los efectos secundarios del mismo. Se seleccionó como casos a los pacientes con diagnóstico de carditis reumática con tratamiento convencional e hidroxicloroquina y los controles a los pacientes con el mismo diagnóstico y únicamente tratamiento convencional. Todo paciente seleccionado como caso o control tuvo como mínimo tres años de tratamiento.

III. JUSTIFICACION

La fiebre reumática se ha descrito como una enfermedad inflamatoria secundaria a una infección faringea por estreptococo ß hemolítico de grupo A, por lo que su frecuencia es mayor en niños, adolescentes y adultos jóvenes en un rango de 5 a 15 años, además de casos primarios y recurrentes en adultos. El seguimiento de dicha enfermedad es fundamental para prevenir la corea, eritema marginado y artritis pero mayormente la carditis y daño en válvulas cardiacas que originan daño extenso, progresivo y hasta la muerte. (1,9,11,13,15,18,21,24)

Se sabe según estudios estadounidenses que aproximadamente el 90% de los pacientes con fiebre reumática se manifiesta con carditis, 40% con artritis, 2% con corea, 4% con eritema marginado, 1% con nódulos subcutáneos, 62% con fiebre, 55% con artralgia y con insuficiencia cardiaca congestiva un 44% en la presentación inicial. De los pacientes con cardiopatía reumática el 67% cursa con insuficiencia mitral, de estos el 10% necesitan tratamiento quirúrgico. El 40% de los ingresos hospitalarios de cardiopatías son secundarios a fiebre reumática. La incidencia en países en desarrollo varía desde 100-690/100,000 habitantes, en Chile 6.65/100,000 habitantes y en México 1 caso por cada 120 niños. Debido al gran número de personas con fiebre reumática, el tratamiento a largo plazo y de alto costo en el caso de las complicaciones cardiacas (quirúrgico), se considera una enfermedad de gran impacto económico y social. (1,2,4,5,11,12,13,16,19,20,21,24)

En el presente estudio se analizó si existe beneficio clínico y/o de laboratorio en los pacientes con carditis reumática tratados con hidroxicloroquina, aunado al tratamiento convencional. De ser así podría proponerse como tratamiento adicional para todos los pacientes con este diagnóstico.

IV. OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar el tratamiento con hidroxicloroquina como modificador de las lesiones cardiacas secundarias a fiebre reumática.

Objetivos Específicos:

1. Señalar la edad, sexo y escolaridad del paciente con carditis reumática.

2. Describir las características clínicas y de laboratorio del paciente con carditis reumática.

3. Comparar la evolución de pacientes con carditis reumática tratados con esquema convencional y la de aquellos a los que se agregó hidroxicloroquina.

4. Evaluar la presencia de efectos secundarios en los pacientes con cardiopatía reumática tratados con hidroxicloroquina.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

FIEBRE REUMATICA

1. **Definición**: la fiebre reumática es una enfermedad inflamatoria, causada por una secuela no supurativa de la infección de vías respiratorias superiores causada por estreptococos ß hemolíticos del grupo A. Se caracteriza clásicamente por fiebre, su presentación es aguda y de desaparición espontánea. Puede afectar sobre todo articulaciones, corazón y tejido subcutáneo a causa de una reacción autoinmune provocada por los componentes de la pared de estreptococo. (1,2,4,5,7,8,9,11,16,21, 22,24)

2. **Epidemiología**: la frecuencia de fiebre reumática ocurre mayormente en niños entre 5 y 15 años, periodo en el cual se produce comúnmente la infección por estreptococo. No existe diferencia entre sexo, pero las mujeres son las que manifiestan Corea de Sydenham y estenosis mitral. (1,2,4,5,10,11,16,18,21)

   En Estados Unidos se ha reportado que luego de la Segunda Guerra Mundial los brotes disminuyeron marcadamente, pero otros estudios de las últimas décadas demuestran que los casos han aumentado en Virginia (13,16), Nueva York(2), Filadelfia(5), Utha(24), Pittsburgh(21,24), Pensilvania(24), Columbia(1,21,24), Ohio (1,11,21,24) y San Diego(11,24), así como en Brasil(7), Egipto(5) e India.(19) Se reporta 1 caso por cada 120 niños y 15 a 25 casos por año en el Instituto Nacional de Pediatría en México(16), 6.65/100,000 habitantes en Chile(12), 0.5/100,000 habitantes en países industrializados y hasta 100-690/100,000 habitantes en países en desarrollo como Sri Lanka y Africa(1,12). La causa del aumento de epidemias significativas probablemente es debido a la reumatogenicidad causada por estreptococos. (5,12,13,16,19,21)

   En Guatemala no existe un número estimado de casos de fiebre reumática por año. En el Hospital General San Juan de Dios en el año 2000 se reportan según archivo general un total de 38 nuevos casos.

3. **Etiología y patogénesis**: aparentemente la persistencia de una a cuatro semanas (con una media de diez días) de una infección faringea por estreptococos ß hemolítico del grupo A, es necesaria para la que se produzcan las manifestaciones de fiebre reumática, como consecuencia de la reacción inflamatoria consecuente. Esta corresponde a una complicación no supurativa de la infección por dicho germen. La infección debe demostrarse por medio de cultivos y elevación de anticuerpos. Es necesario hacer mención que el agente no emigra, y es lo que le da el carácter a la fiebre reumática como enfermedad inmunológica. (1,2,4,5,9,10,11,12, 16,18,21,24)

   Actualmente se desconoce el mecanismo específico que produce las lesiones en la fiebre reumática. Estudios realizados para concretar el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica para impedir la progresión a fiebre reumática de 1949 a 1954, determinaron que era importante erradicar el germen de las vías aéreas superiores; investigaciones posteriores indicaron que cultivos con estricta asepsia de válvulas cardiacas no fueron positivos para estreptococos aislados en la garganta de dichos pacientes, pero durante la misma década se obtuvieron resultados de investigaciones en las que se comparó el tratamiento con penicilina y aspirina por Rammelkamp, pero no hubo diferencia significativa por lo que se descartó por muchos años que este fuera el germen causante de la fiebre reumática. (1,2,5,12,16,21)

   Algunos componentes extra e intracelulares de los estreptococos tienen acción tóxica y necrótica sobre el tejido humano. Entre los extracelulares se encuentra la estreptolisina S, la que puede mantenerse por largo tiempo en el organismo, pero sin poder antigénico y causa hemólisis de superficie en las placas de Agar sangre, donde produce rotura lisosomal, con liberación de enzimas más la transformación de linfocitos en grandes células mitóticas, las cuales poseen capacidad de dañar otras células del órgano al que pertenecen. Un modelo experimental en conejos, a los cuales se les inyectó estreptolisina S dio lugar a artritis y a lesiones en el miocardio y de la membrana basal de los glomérulos renales. (1,4,5,12,17,21,22,24)

La estreptolisina S, está constituida por dos sustancias y cada una produce los mecanismos antes descritos, lo que podría sugerir que causara la fiebre reumática, pero ésta es causada por estreptococos que no originan hemólisis de superficie, lo que descarta que este componente sea el causante. Los productos intracelulares del estreptococo también se han investigado en relación a un complejo mucopéptido polisacárido que se relaciona con el daño en piel, articulaciones y corazón en ratas, pero su vinculación aun no se ha definido.(1,4,5,12,17,21,22,24)

El periodo de latencia necesario para la formación de anticuerpos de la enfermedad del suero, semejante al de la fiebre reumática, sugirió que la causa sería originada por una reacción antígeno anticuerpo similar. Pero diferencias importantes entre estas enfermedades no justifican que esta sea la causa. Recientemente las lesiones por fiebre reumática se atribuyen a fenómenos de autoinmunidad, desde que Kaplan y Meyeserian descubrieron un antígeno común entre el estreptococo y el miocardio humano, de manera que los anticuerpos podrían representar una respuesta al germen y no al músculo cardiaco dañado. Halpern y colaboradores demostraron posteriormente una reacción inmunitaria cruzada entre el polisacárido del estreptococo y las glucoproteínas estructurales de las válvulas cardiacas. Existen numerosas evidencias que la reacción inmunitaria anormal frente a la infección estreptocócica podría jugar otro papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad, ya que esta no ocurre en individuos infectados con las cepas más virulentas de estreptococos, además el componente genético juega otro papel importante, debido a que se tiene el hallazgo de enfermedad reumática en la misma familia con una alta tasa de nuevos episodios de actividad reumática en pacientes que ya han tenido fiebre reumática. La tasa de recurrencia oscila en 50% en el primer año y 10% después de los cinco años. Además se ha encontrado el antígeno HLA-DR4 en el 65% de los pacientes con fiebre reumática y sólo el 12% en grupos control.(1,2,5,6,7,10,11, 16,21)

La teoría autoinmunitaria es la que mejor explica el desarrollo de la fiebre reumática, y se basa en los mecanismos siguientes:

Mecanismo humoral: la existencia de nuevas técnicas de laboratorio ha demostrado la existencia de autoanticuerpos contra el corazón en aproximadamente 80% de los pacientes con carditis y en 60% de los enfermos con padecimiento inactivo. Estos parecen actuar directamente contra el sarcolema cardiaco, el músculo esquelético, el músculo de vasos sanguíneos y el núcleo caudado. Esta hipótesis sugiere que cuando el ser humano es infectado por el estreptococo ß hemolítico del grupo A, el antígeno extraño es inmunológicamente reconocido y con ello se inicia la formación de anticuerpos. Debido a una similitud antigénica, el anticuerpo del huésped ataca a su propio miocardio y da origen al daño miocárdico, endocárdico o valvular y pericárdico; estos autoanticuerpos tienen reacción cruzada con antígenos estreptocócicos del grupo A, los cuales se asocian a la proteína M. Algunos tipos de proteína M se han identificado en diferentes epidemias de fiebre reumática, entre ellas M1, M3, M5, M6, M11, M12, M14, M17, M18, M19, M24, M27, M29, M30, M32 y M41. Fischetti ha demostrado la marcada semejanza estructural entre la miosina y la proteína M en especial el péptido M5 el cual atrae anticuerpos protectores así como anticuerpos en reacción cruzada y que tiene además una estructura muy similar a la miosina. Dale y Beachy han demostrado también que los anticuerpos antimiosina del suero de pacientes con fiebre reumática reaccionan con la proteína M5. Husby encontró, en pacientes con corea, anticuerpos para el citoplasma de neuronas del núcleo caudado en las regiones talámicas y subtalámicas del cerebro, también demostrado por Zabriskie en el líquido cefaloraquideo en casos de corea reumática en especial con la región peptídica 11-14 y 19 y decapéptidas del 150-149 y 175-184 del péptido M5. (3,4,5,6,8,9,14,18,19,21)

Mecanismo celular: Taranta describió que los productos estreptocócicos podrían activar a los linfocitos a una toxicidad indirecta en el sitio de la infección, y que esto aumentaría la mutación de clonas con actividad autoinmunitaria. Los linfocitos transformados en un mitógeno estreptococo podría dañar los tejidos del huésped. Pero esto también es capaz de producirlos el *Staphylococcus aureus*, y la infección por este agente no es seguida por fiebre reumática. (4,5,12,12,22,24)

Relación entre el antígeno del estreptococo y el lugar donde actúa, (antígeno cardiaco):

Antígeno estreptococal	Antígeno cardiaco
Proteína M asociada a la pared celular	Miocardio
Membrana celular	Sarcolema
Estreptococos tipo 1	Disco intercalado
Acidos de pared celular	Miocardio
Polisacárido grupo A	Glicoproteina valvular
Acido hialurónico	Acido hialurónico
Proteína tipo 1	Antígenos HLA

DiciascioG, TarantaA:Rheumatic fever in children. Am Heart 99:636, 1980.

El comportamiento de los linfocitos T, la función supresora de dichos linfocitos y la producción de interleucina 2 tanto en fase aguda como en la de recuperación aun no se ha identificado. (3,4,12)

Anticuerpos monoclonales: varios anticuerpos monoclonales actúan contra células B aloantigénicas, estas tienen diferente positividad y popularidad uno de ellos es el anticuerpo D8/17, que es 80-100% específico en pacientes caucásicos con fiebre reumática y mayor aun en cardiopatía reumática (Khana). Estos se han comparado con otros estudios como el realizado por Patarroyo y Zabriskie, quienes fueron los primeros en identificarlos (23S19 y 256S10), con un 92% de especificidad. Kumar (India) demostró que los anticuerpos llamados PG-12, 13 y 20 presentan un 84% de positividad para los pacientes con cardiopatía reumática y 90% en fiebre reumática activa recurrente. Los anticuerpos PGI/MNII, muestran un 60% de positividad en pacientes con fiebre reumática crónica. La importancia del desarrollo actual de estos anticuerpos monoclonales radica en que estos reaccionan con la proteína M5, utilizándolos así como marcadores en pacientes susceptibles de padecer fiebre reumática según a la etnia que pertenezcan. (5,6,7,8,9,12,14,15,16,17,18,21)

4. **Factores predisponentes**: se encuentran la predisposición genética (expresión de células B aloantigénicas D8/17), respuesta exagerada de anticuerpos a estreptococos (como la antiestreptolisina O), infecciones recurrentes por estreptococo y que estos contengan proteína M del tipo más frecuente en su etnia, y que además sean de colonias mucoides que corresponde a polisacaridos capsulares. (5,16)

5. **Características clínicas**: la fiebre reumática se presenta con una variabilidad de manifestaciones clínica, según el órgano afectado, puede ser en forma aislada o en la combinación más diversa. Entre ellas: fiebre alta, postración y poliartritis incapacitante; lasitud, taquicardia y nuevos soplos cardiacos; pericarditis aguda; cardiopatía fulminante; Corea de Sydenham, sin fiebre ni toxicidad y dolor abdominal agudo. (1,2,5,12,16)

No existe ningún signo patognomónico para el diagnóstico, lo que originó los criterios de Jones, éstos se han modificado varias veces desde su primera publicación, y son en la actualidad un método aceptado que permite confirmar el diagnóstico. Se modificaron en 1992 por última vez por el Consejo en Enfermedades Juveniles de la Asociación Americana del Corazón, publicada en un escrito del Comité de Fiebre Reumática, Endocarditis y Enfermedad de Kawasaki.

Criterios de Jones Para el diagnóstico del primer episodio de Fiebre Reumática	
<u>Criterios mayores</u>	<u>Criterios menores</u>
Carditis	Fiebre
Poliartritis migratoria	Artralgias
Eritema marginado	Reactantes de fase aguda
Corea	(VSG, PCR aumentados)
Nódulos subcutáneos	Intervalo P-R prolongado en un electrocardiograma
Más	
Manifestaciones de una infección previa por estreptococos del grupo A (cultivo, detección rápida de antígenos, anticuerpos altos o elevándose).	

PCR= proteína C reactiva,VSG=velocidad de sedimentación
Jones Criteria, 1992 update. JAMA 268:2069, 1992.

Dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores más pruebas de una infección estreptocócica previa indican una elevada probabilidad de fiebre reumática. Existen además tres grupos especiales: a) Corea, si se han descartado otras causas, b) Carditis insidiosa o comienzo tardío, sin explicación, c) Recidiva reumática, en los pacientes con cardiopatía reumática o fiebre reumática anteriormente comprobadas, la existencia de un criterio mayor, o de fiebre, artralgias o elevación de los reactantes de fase aguda sugiere la presunción diagnóstica de recidiva. En ese caso se necesitan pruebas de una infección estreptocócica anterior. En los tres grupos citados, el diagnóstico es aceptable sin que existan dos criterios mayores o un mayor u dos menores. Pero sólo en el a) y b) puede omitirse la exigencia de una infección estreptocócica previa.(12,16,18,21,22)

La presentación clínica se manifiesta en diferente frecuencia, depende de la población afectada, por ejemplo:

Criterio de Jones	Baltimore %	Utah %
Artritis	41	62
Carditis	65	91
Carditis severa	35	19
Corea	52	30
Rash	7	4
Nódulos	9	8

From Jones TD: Dianosis rheumatic fever JAMA 126:481, 1994.
From Veasy LG; Wiedmeier SE, Orsmond GS, et al: Resurgence of acute rheumatic fever in intermountain area of United States. N Engl J Med 316:421, 1987.(5)

En un estudio realizado de 1980-1995 en la Universidad de Beirut, con 91 pacientes atendidos en el Hospital de Lebanon se presentó así: el 90% de los pacientes con fiebre reumática se manifestó con carditis, 40% con artritis, 2% con corea, 4% con eritema marginado, 1% con nódulos subcutáneos, 62% con fiebre, 55% con artralgia y con insuficiencia cardiaca congestiva un 44% en la presentación inicial; de los pacientes con cardiopatía reumática el 67% cursa con insuficiencia mitral, de estos el 10% necesitan tratamiento quirúrgico. (1,2,5,7,10,18,19, 21,22,24)

6. **Diagnóstico**: se realiza con cultivo orofaringeo, pruebas con respuesta inmunitaria contra antígenos del estreptococo del grupo A o prueba de anticuerpos antiestreptocócicos como la ASO (3-6 semanas luego de la infección), DNasa B (después de las 6-8 semanas) y AH. Los reactantes de fase aguda como la VSG y PCR suelen estar elevados al comienzo del episodio agudo, sin embargo son inespecíficos. La determinación del factor reumatoideo, las pruebas para demostrar la existencia de anticuerpos antinucleares y la determinación del complemento rara vez sirven para hacer diagnóstico. El electrocardiograma presenta en los primeros episodios, prolongación del intervalo PR, lo que indica bloqueo de primer grado, por lo general las cardiopatías son silentes. Los pacientes con cardiopatía crónica presentan alteraciones de la cardiopatía resultante como el aumento de la aurícula izquierda. En los Rayos X la cardiomegalia es lo más frecuente, especialmente en carditis significativa. Algunos pacientes con indicios subclínicos pueden presentar regurgitación valvular en la ecocardiografía. Esto explica porqué muchos pacientes sin signos de carditis en el momento del primer episodio, presentan manifestaciones de valvulopatía mitral en el cuarto y quinto decenios de vida. El ecocardiograma es útil para evaluar a los pacientes sospechosos de padecer carditis reumática. (1,2,5,6,12,16,18,21,24)

7. **Principios del tratamiento**:
Erradicación del estreptococo B hemolítico del grupo A: todo paciente a quien se le realiza el diagnóstico de fiebre reumática debe iniciar su tratamiento de la infección por estreptococos del grupo A, que ha originado la enfermedad en el instante de hacer diagnóstico, se haya aislado o no el microorganismo, ya que este puede ser difícil por su periodo de latencia, especialmente en los pacientes con corea. Se debe iniciar administrando por diez días, un fármaco por vía oral 200,000 a 250,000 unidades cuatro veces al día o una sola inyección de penicilina benzatínica de 1,200.000 unidades o 600,000 unidades si el paciente pesa menos de 30Kg. Puede usarse también penicilina procaína 400,000 unidades para los que pesan menos de 30Kg y mayores 800,000 unidades cada 24 horas por cuatro días y continuar con la dosis descrita de

penicilina benzatínica. La razón de iniciar el tratamiento por vía oral es que la reacción de la inyección produce elevación de la VSG, y esta debe estar en vigilancia durante este período inicial. Si el paciente es alérgico a la penicilina debe utilizarse eritromicina, en dosis de 30 a 50 mg/Kg/día durante diez días. Se ha descrito el tratamiento con cefalosporinas de segunda generación pero no ha tenido buena aceptación en latinoamérica debido a su alto costo. (1,2,4,5,10,11,18,21,22)

Profilaxis para prevenir recurrencia: las recomendaciones de la American Heart Association (1988) de evitar la recaída de Fiebre Reumática es estricta y aunque no está clara en cuanto al tiempo que hay que seguirse, se considera que debe ser de por vida en virtud de que un individuo susceptible no es posible garantizarle que no estará en contacto con el estreptococo ß hemolítico del grupo A. Para esto debe administrarse 1,200,000 unidades de penicilina benzatínica intramuscular cada tres semanas. Los niveles de penicilina durante la cuarta semana son inferiores a los intervalos mínimos de confianza de los estreptococos, sin embargo en áreas sin riesgo pueden utilizarse cada cuatro semanas. Otra forma de lograr la prevención es por medio de vacuna antiestreptocócica, aunque aun no ha dado resultados satisfactorios siendo estas de proteína M aislada ya no produce suficiente inmunidad. (1,2,4,5,10,11,18,21,22)

Terapia sintomática aguda: el ácido acetilsalicílico es aun el antiinflamatorio de elección para tratar un primer ataque de carditis en pacientes sin insuficiencia cardiaca de difícil control. Es posible que el ácido acetilsalicílico no controle el fenómeno en el plazo requerido y por lo tanto se tenga que recurrir a esteroide. La dosis que debe utilizarse es de 100mg/Kg/día, dividida en cuatro tomas durante tres meses seguidos, por ser la duración promedio de la endomiocarditis. Cuando el paciente pesa más de 30Kg la dosis es de 750mg cada 6 horas (3g/día). Dosis mayores no modifican el cuadro clínico y se pueden incrementar los efectos indeseables. Para valorar el efecto de los antiinflamatorios debe evaluarse: a) Resolución de la insuficiencia cardiaca, si existe, b) Normalización del pulso nocturno, c) Desaparición del cor hiperdinámico, d) Mejoría de

palidez, e) Negativización de la PCR, f) Descenso de la VSG, g) Tendencia a la normalización del intervalo PR en el electrocardiograma y h) estabilización de la cardiomegalia en la placa de rayos X. Esta evaluación debe hacerse en forma completa a los ocho días de iniciado el tratamiento antiinflamatorio, aunque la vigilancia clínica debe ser diaria. Si el paciente no mejora debe vigilarse las dosis y si no es suficiente debe iniciarse tratamiento con corticoesteroides. Estos deben iniciarse en casos de carditis muy grave con el fin de controlar el estado inflamatorio cardiaco. Prednisona es el más utilizado, se puede usar también la Dexametasona. Prednisona se utiliza en dosis de uno a tres mg/kg/día, dividida en cuatro tomas. Se puede utilizar esquema corto con esteroides de 12 días, en el cual se inicia ácido acetilsalicílico al décimo día y si los niveles en sangre son entre 20 y 30mg debe continuarse. Si el esquema utilizado es largo, y el paciente presenta mejoría a los ocho días, debe continuar con la misma dosis hasta los 21 días y luego iniciar la disminución a razón de 2.5 mg cada tres días sin utilizar aspirina. El peligro de este tratamiento es el efecto de rebote en cual inicia con todos los parámetros iniciales y esto equivale a un nuevo ataque, por lo que su uso debe ser estrictamente evaluado. (1,2,4,5,10,11,18,21,22)

Uso de modificadores de la respuesta inflamatoria: los medicamentos más utilizados son los antimaláricos como la Cloroquina y la Hidroxicloroquina. La Hidroxicloroquina, que es derivado tóxico de 4-aminoquinolona es reemplazada generalmente por cloroquina en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Hidroxicloroquina es rápidamente absorbida por el intestino y es concentrada en los lisosomas y células que contienen melanina. Esta tiene una vida media muy larga de hasta 40 días. La droga se acumula en células pigmentadas, y puede permanecer por años cuando se administra en altas dosis. Los mecanismos de acción son: inhibe la síntesis de DNA y RNA, y proteína interactuando con ácido nucleico. Altera el pH lisosomal, interfiere con la unión ligando receptor y procesamiento de antígenos, inhibe las reacciones antígeno-anticuerpo, suprime la mitosis de linfocitos, actúa como antioxidante , estabiliza la membrana lisosomal , inhibe la

actividad de la fosfolipasa, inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y fagocitosis, algunos antagonizan la acción de algunas prostaglandinas. La dosis utilizada con el fin de modificar la respuesta inflamatoria es 6mg/kg/día en un lapso de tres a seis meses. Los efectos secundarios al utilizarlo en altas dosis son: liquen, pérdida de pigmentación de la piel, irritación gástrica, insomnio y ansiedad, miastenia, depósitos en córnea, por lo que debe realizarse un examen oftalmológico exhaustivo al momento de iniciar el tratamiento y cada seis meses, esta complicación ocurre raramente en dosis menores de 6mg/kg/día, pero si se presenta debe disminuirse la dosis; por esto a niños menores de siete años debe administrarse con precaución, ya que el examen oftalmológico puede ser muy dificultoso. (5,17,20,23)

VI. MATERIAL Y METODOS

A. **Metodología:**

1) **Tipo de estudio**: casos y controles.

2) **Sujeto de estudio**:
Selección de los casos: se consideró caso de estudio al expediente de paciente con diagnóstico de carditis reumática tratado con tratamiento convencional más hidroxicloroquina.
Selección de los controles: se considerara control de estudio a todo paciente con diagnóstico de carditis reumática tratado con analgésicos, antiinflamatorios y antimicrobianos (tratamiento convencional), con las características demográficas, clínicas y de laboratorio similares a las de cada caso.

3) **Población**: pacientes con diagnóstico de carditis, secundaria a fiebre reumática atendidos en el Hospital General San Juan de Dios en el periodo de 1995-2000. Se estudiaron 104 expedientes de pacientes con diagnóstico de fiebre reumática, de los cuales 61 corresponden a cardiopatía reumática.

4) **Criterios de inclusión y exclusión**:
Inclusión
a) Sin límite de edad
b) Sexo masculino o femenino
c) Poseer el diagnóstico de carditis reumática
d) Tener seguimiento continuo en la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios de por lo menos tres años y poseer estudios de laboratorio (velocidad de sedimentación, antiestreptolisina, orocultivo, electrocardiograma y ecocardiograma), cada año.
Exclusión
a) Pacientes con diagnóstico de fiebre reumática con cardiopatía de origen no reumático.

5) **Definición de las variables a estudio**:

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Características físicas que diferencian un sexo del otro.	Diferencia biológica entre los sujetos de una misma especie.	Cualitativa	Masculino / Femenino.
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento de la persona.	Edad en años que tiene la persona al momento de su primera consulta.	Cuantitativa	Número de años.
Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un es-tablecimiento docente.	Nivel de conocimientos adquiridos.	Cualitativa	Analfabeta/ nivel escolar
Características clínicas y de laboratorio	Conjunto de datos clínicos y resul-tados de estudios de análisis de laboratorio clínico y de gabinete que caracterizan una enfermedad.	Soplo cardiaco, palidez, taquicardia, fiebre, frote, elevación de la velocidad de sedimentación, antiestreptolisina, orocultivo, electrocardio-grama y eco-cardiograma.	Cualitativa	Positivo: si es patológico Negativos: si es normal

Lesión cardiaca secundaria a fiebre reumática	Signos y hallazgos clínicos que sugieren carditis reumática.	Presencia, mejoría o aumento de las lesiones cardiacas.	Cualitativa	Presencia/ ausencia
Efectos secundarios del tratamiento con cloroquina e hidroxicloroquina	Efecto no deseado del tratamiento con derivados de la aminoquinolona.	Liquen, despigmentación de la piel, irritación gástrica, insomnio, ansiedad, depósitos cornéales.	Cualitativa	Positivo: si está presente Negativo: si está ausente

6) **Instrumento de recolección de datos**: boleta estandarizada que incluye todos los datos necesarios para medición de las variables y comparación de casos y controles. Consta de dos componentes, el primero de datos generales, los datos clínicos y de laboratorio, así como el tratamiento al momento de su diagnóstico o primera consulta. En el segundo, se recolectarán datos de la evolución del paciente, en base a datos clínicos y de laboratorio de control y el tratamiento. (ver anexo)

7) **Ejecución de la investigación**: se seleccionaron y se estudiaron el total de 104 expedientes de los pacientes con diagnóstico Fiebre Reumática, tratados en el Hospital General San Juan de Dios en el periodo de 1995-2000. De estos se buscaron los pacientes con carditis reumática con tratamiento convencional más hidroxicloroquina (23), estos expedientes correspondieron a los casos. Se encontraron los respectivos controles (28), que corresponden a los expedientes de pacientes con carditis reumática y tratamiento convencional.

   Los datos se recolectaron en boletas, las cuales incluyen: edad, sexo, escolaridad, características clínicas y de laboratorio tratamiento establecido y efectos secundarios del tratamiento con hidroxicloroquina. Luego se tabularon los datos y se analizaron en base a los resultados.

8) **Presentación de resultados y tipo de tratamiento estadístico**: los resultados se tabularon de acuerdo con cada aspecto contenido en la boleta de datos, se realizó el tratamiento estadístico que consistió en la comparación de los grupos de estudio (casos y controles), por medio de promedios, relaciones, valor p (probabilidad), al obtener dichas cifras se elaboraron cuadros estadísticos adecuados al tipo de información y necesarios para la mejor interpretación y aprovechamiento de los resultados.

9) **Aspectos éticos**: se realizó una revisión minuciosa de expedientes clínicos, por lo que no se hizo ninguna acción que vaya en detrimento de la salud del paciente. Se colocó el número de expediente correspondiente a cada boleta de datos, como constancia de la veracidad de la información.

B. **Recursos**

1) **Humanos**
   a) Personal del Hospital General San Juan de Dios.

2) **Materiales**
   a) Material de oficina.
   b) Expedientes clínicos.
   c) Computador.

3) **Físicos**

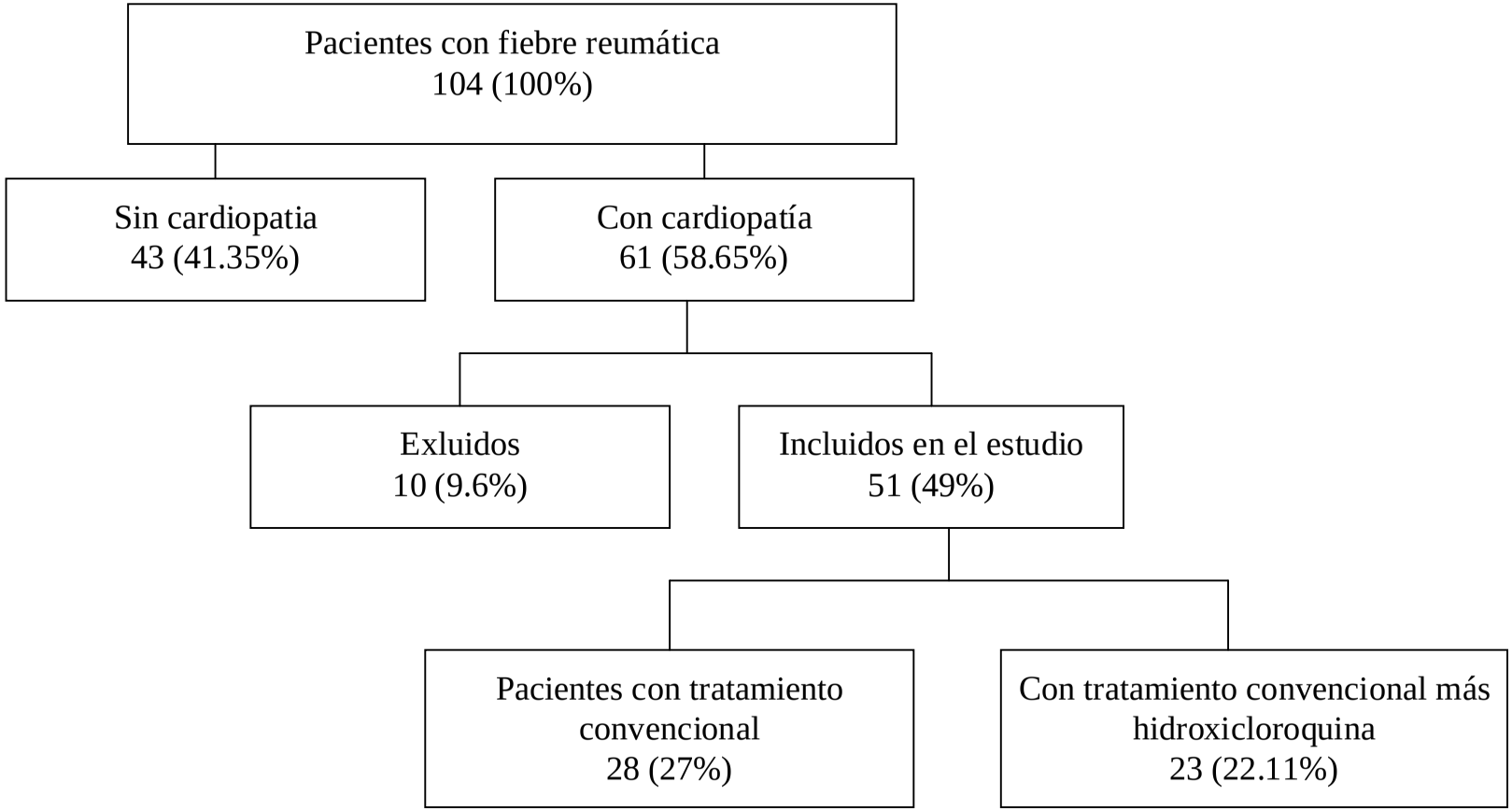
   a) Hospital General San Juan de Dios.

4) **Económicos**

a) Papel	Q 050.00
b) Tinta de impresora	100.00
c) Material de oficina	030.00
d) Fotocopias	100.00
e) Energía Eléctrica	200.00
f) Transporte	500.00
Total	Q980.00

VII. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Gráfica I
Metodo de distribución de los grupos de estudio, pacientes con cardiopatía reumática atendidos en el Hospital General San Juan de Dios, en el periodo de 1995 al 2000.



Fuente: boletas de datos.

Análisis de gráfica I

Se revisaron 104 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de fiebre reumática, tratados en el Hospital General San Juan de Dios durante el periodo de 1995 al 2000.

De los 61 pacientes con cardiopatía reumática, 10 no habían sido tratados por más de tres años o no contenían en el expediente resultados de laboratorios control, por lo que se excluyeron.

El grupo de estudio consistió en 51 pacientes, estos se catalogaron como 23 casos y 28 controles.

Los casos son pacientes con tratamiento convencional más hidroxicloroquina, y se asignaron como grupo 1. Los controles con pacientes tratados únicamente con esquema convencional y asignado como grupo 2

En el Hospital General San Juan de Dios el seguimiento de los pacientes con cardiopatía reumática se realiza por médicos internistas, reumatólogos y cardiólogos. El tratamiento con hidroxicloroquina a estos pacientes está supeditado al criterio de cada uno de los especialistas.

Cuadro I
Datos generales de casos y controles, primera evaluación.
Pacientes con cardiopatía reumática tratados en el Hospital General San Juan de Dios, en el periodo de 1995 al 2000.

Variable	Grupo 1 Tratamiento convencional más hidroxicloroquina (n=23)	Grupo 2 Tratamiento convencional (n=28)	Total (n=51)	P
Sexo M:F	10:13	7:21	17:34	0.2737
Edad ρ ± DS	12.7 ± 6.60	11.2 ± 3.57	11.9 ± 5.17	0.2740
Escolaridad ρ ± DS†	7.04 ± 3.52	5.06 ± 2.41	6.05 ± 2.96	0.2439
Fiebre	8	14	22	
Palidez	2	17	19	
Taquicardia	9	21	30	
Soplo cardiaco	22	26	48	>0.9999
Frote precordial	4	4	8	>0.9999
FR anterior	9	9	18	0.4360
V/S ρ ± DS	61.30 ± 8.31	48.17 ± 7.19	54.74 ± 7.75	0.6425
ASO > 200U	20	23	43	0.7152
Orocultivo + SßHA	9	9	18	>0.9999
ECG anormal	13	22	35	0.1659
ECO anormal	23	28	51	>0.9999
Antiinflamatorios*	15	16	31	0.5567
Esteroides (prednisona)	11	14	25	0.8771
Penicilina benzatínica	23	28	50	>0.9999

M: masculino, F: femenino, ρ: promedio, DS: desviación estandar, FR: fiebre reumática,V/S: velocidad de sedimentación, ASO: antiestreptolisina, + SßHA: positivo para estreptococo beta hemolítico del grupo A, ECG: electrocardiograma, ECO: ecocardiograma, †: escolaridad en años de estudio, *ácido acetil salicílico, naproxeno, diclofenaco.

Fuente: boletas de datos.

Análisis de cuadro I

En el cuadro I se puede observar, que de los 51 pacientes incluidos en el estudio, el sexo femenino fue el más afectado con un total de 34 (67%) pacientes en comparación con 17 del sexo masculino, lo que nos da como resultado una relación de 2 mujeres por cada hombre.

La edad del grupo 1 tiene un promedio de 12.7 años, el grupo 2 de 11.2, y promedio total de 11.9, con una desviación estándar de 5.17.

La escolaridad se tabuló en base a los años de estudio de los pacientes de lo que se obtuvo un promedio de 6.05 años con una desviación estándar de 2.96, de los 51 pacientes, 5 pacientes son analfabetas, de ellos, 3 son menores de 5 años.

De todos los pacientes incluidos en el estudio, 22 (43%) cursó con fiebre, 19 (37%) con palidez y 30 (59%) taquicardia; a pesar de ser aspectos importantes para el diagnóstico de la enfermedad no todos los pacientes los presentaron en la primera evaluación.

Con respecto a las características clínicas el soplo cardiaco fue de las más importantes se presentó en 22 pacientes del grupo de casos y 26 del grupo control, lo que hace un total de 48 (94%). Este se catalogó como presencia del mismo no importando su ubicación o intensidad.

La velocidad de sedimentación fue similar en ambos grupos, en el primero con un promedio de 61.3 y el segundo de 48.17, con desviaciones estándar de 8.31 y 7.19 respectivamente. En ambas, dicho promedio es mayor de los valores normales.

El valor de la antiestreptolisina que se tomo como referencia fue mayor de 200U, debido a que no fue cuantificada en todos los casos, únicamente se obtuvieron datos de menor o mayor de 200. Este valor para ambos grupos fue similar, con 20 (89%) para el grupo 1 y 23 (82%)para el grupo 2.

El orocultivo fue positivo para estreptococo beta hemolítico del grupo A en 9 pacientes de cada grupo.

En los hallazgos encontrados en el electrocardiograma se encontraron crecimiento auricular, hipertrofia ventricular y prolongación del intervalo pr, lo que se consideró como criterio de anormal, debido a que son las lesiones esperadas en este tipo de cardiopatía, secundarios al daño valvular. Los resultados fueron 13 (57%) para el grupo 1 y 22 (78) para el grupo 2.

En el total de pacientes (100%), el ecocardiograma fue anormal, ya que se consideró así por el daño valvular presente, que incluye insuficiencia, engrosamiento y fusión de las mismas, catalogada como leve, moderado y severo.

El tratamiento de ambos grupos fue similar, tomándose en cuenta a los antiinflamatorios, en su mayoría ácido acetil salicílico, diclofenaco y naproxeno. Estos se utilizaron en 15 (65%) pacientes del grupo 1 y en 16 (57%) en el grupo 2. Del grupo que utilizó hidroxicloroquina 11 (48%) utilizaron esteroides y del grupo que utilizó únicamente el tratamiento convencional 14 (50%), en todos estos, el fármaco fue prednisona. Como antibioticoterapia todos los pacientes (100%), utilizaron penicilina benzatínica.

En todas las variables se encontró un valor p mayor de 0.05, lo que indica que ambos grupos tienen aspectos similares y por lo tanto son estadísticamente comparables.

Cuadro II
Datos de primera y segunda evaluación de los grupos de casos y controles. Pacientes con cardiopatía reumática tratados en el Hospital General San Juan de Dios, en el periodo de 1995 al 2000.

Variable	Grupo 1 Tratamiento convencional más hidroxicloroquina (n=23)		Grupo 2 Tratamiento convencional (n=28)		Total (n=51)		P*
	Primera evaluación	Segunda evaluación	Primera evaluación	Segunda evaluación	Primera evaluación	Segunda evaluación	
Soplo cardiaco	22	14	26	16	48	30	>0.9999
V/S ρ ± DS	61.30±8.31	21±4.98	48.17±7.19	48.75±7.65	54.74±7.75	34.87±6.31	<0.0001
ASO > 200U	20	6	23	13	43	19	<0.0001
ECG anormal	13	0	22	18	35	18	<0.0001
ECO anormal	23	0	28	21	51	21	<0.0001
Irritación gástrica	0	4	0	0	0	4	0.0354

ρ: promedio, DS: desviación estandar, V/S: velocidad de sedimentación, ASO: antiestreptolisina, ECG: electrocardiograma, ECO: ecocardiograma, *: valor de probabilidad de la segunda evaluación de ambos grupos.

Fuente: boletas de datos.

Análisis de cuadro II

El cuadro II describe los aspectos más importantes de comparar en la primera y segunda evaluación de los grupos de estudio. El valor p incluido corresponde a los datos de la segunda evaluación de ambos grupos.

La presencia de soplo cardiaco disminuyó de 22 a 14 en el primer grupo y de 26 a 16 en el segundo grupo.

La velocidad de sedimentación disminuyó en promedio en el primer grupo, de 61.3 a 21mm/h y el segundo grupo, el valor promedio no varió, 48.17 a 48.75.

El valor de antiestreptolisina mayor de 200U en ambos grupos disminuyó significativamente, de 20 a 6 en el primero y de 23 a 13 en el segundo.

El electrocardiograma en la segunda evaluación se tomó como anormal en los casos en que los hallazgos iniciales empeoraran, es decir asociadas a bloqueos y dilataciones de cámaras cardiacas. De estos el grupo 1 mostró que de 13 pacientes que presentaron en la evaluación inicial anormalidad, ninguno empeoró luego del tratamiento; no así en el grupo 2, 18 pacientes de los 22 que presentaron anormalidad en la primera evaluación, continuaron con lesiones cardiacas reflejadas en el electrocardiograma.

Los resultados de los ecocardiogramas, se consideraron anormales cuando la lesión valvular aumentó en relación al engrosamiento, fusión y afección de otras válvulas que fueron normales en la primera evaluación. De los pacientes que fueron tratados con hidroxicloroquina ninguno empeoró y del grupo con tratamiento convencional, 21 de los 28 que inicialmente tenían lesión valvular empeoraron.

La irritación gástrica se encontró en 4 pacientes del grupo de casos, aparte de un caso de despigmentación cutánea leve. A todos los casos se les realizó examen oftalmológico cada seis meses y en todos fue normal.

De las variables comparadas en la segunda evaluación, todas mostraron un valor p menor de 0.05 en favor de los casos, lo que indica que hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

VIII. DISCUSION DE RESULTADOS

El presente estudio muestra, según los resultados de las características demográficas, clínicas y laboratorio de acuerdo al valor p (probabilidad), que los grupos de casos y controles son estadísticamente comparables.

El soplo cardiaco fue un signo importante en ambos grupos estudiados, siendo el aspecto clínico crucial para considerar la presencia de la patología.

En la segunda evaluación, la velocidad de sedimentación, como reactante de fase aguda disminuyó significativamente en promedio en el grupo que utilizó hidroxicloroquina.

La diferencia considerable encontrada entre los dos grupos, son hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos que no progresaron, lo que refleja que el uso de hidroxicloroquina en estos pacientes pudiera modificar las lesiones a nivel de válvulas cardiacas.

Tomando como fundamento la documentación en este estudio, relacionada con las lesiones de válvulas cardiacas, en las que se han encontrado histológicamente células T CD4, y el mecanismo de acción de la hidroxicloroquina, que es un medicamento modificador de la respuesta de macrófagos, células importantes en la generación de la respuesta inflamatoria, es justificado su uso para la prevención de la carditis reumática progresiva. (1,2,4,5,11,12,16,17,20,23)

IX. CONCLUSIONES

1. La edad de los pacientes con cardiopatía reumática oscila entre la primera y segunda década de vida, de estos el sexo femenino es el más afectado (67%). El 94% de los pacientes en edad escolar, tiene algún grado de estudio.

2. Las características clínicas y de laboratorio importantes para confirmar el diagnóstico de cardiopatía reumática son: fiebre, soplo cardiaco, velocidad de sedimentación mayor del valor normal para la edad, antiestreptolisina mayor de 200U, electrocardiograma y ecocardiograma con características relacionadas a la enfermedad.

3. La evolución de los pacientes del grupo que utilizó hidroxicloroquina aunado al tratamiento convencional, fue mejor en comparación al grupo control.

4. El efecto secundario encontrado en los pacientes tratados con hidroxicloroquina fue la irritación gástrica, lo que no influyó en la continuación del tratamiento.

X. RECOMENDACION

Realización de estudio clínico controlado, para confirmar la efectividad de la hidroxicloroquina aunado al tratamiento convencional, para la prevención de la lesión valvular en la cardiopatía reumática.

XI. RESUMEN

La fiebre reumática, es la secuela más grave de la infección faríngea por estreptococo ß hemolítico del grupo A. El tratamiento de dicha enfermedad es fundamental para prevenir el daño inflamatorio no supurativo de piel, tejido celular subcutáneo, articulaciones, sistema nervioso central, en válvulas y músculo cardiaco. El tratamiento a largo plazo es de alto costo, en el caso de las complicaciones cardiacas, en su mayoría hay que recurrir al tratamiento quirúrgico, lo que significa algo inalcanzable para los pacientes de escasos recursos en Guatemala.

El tratamiento de la fiebre reumática consiste en administrar medicamentos analgésicos, antiinflamatorios y antimicrobianos; en el Hospital General San Juan de Dios se utilizan estos esquemas, y se incluye desde hace aproximadamente cuatro años un modificador de la respuesta inflamatoria, hidroxicloroquina, teniendo como fundamento que la lesión cardiaca en estos pacientes es causada por células inflamatorias.

El estudio consistió en hacer una comparación entre los casos con cardiopatía reumática tratados con esquema convencional con los tratados además con hidroxicloroquina, para esto se revisaron 104 expedientes clínicos que corresponden a los pacientes con fiebre reumática diagnosticados y con seguimiento en el Hospital General San Juan de Dios, en el año 1995 al 2000, de estos, 61 cursaron con cardiopatía reumática; entre éstos se escogieron 23 casos y 28 controles.

Un alto porcentaje de los pacientes tratados con hidroxicloroquina, presentaron mejoría estadísticamente significativa en comparación con los pacientes tratados con tratamiento convencional

Los efectos secundarios de la hidroxicloroquina, son casi insignificantes comparados con el beneficio que recibieron los pacientes.

Las recomendaciones se dirigen principalmente a la realización de un estudio clínico controlado, para confirmar que la hidroxicloroquina prevenga la progresión de la lesión valvular y pueda ser utilizado como tal, en el esquema de tratamiento de los pacientes con cardiopatía reumática.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bisno, A. Fiebre Reumática. En: Tratado de Medicina Interna de Cecil Dirigido por Gerald Mandell. 20ed. México:Interamericana, 1996. TI (pp. 1837-1843).

2. Bitar, F. et al. Rheumatic Fever in Children: A 15 Year Experience in Developing Contry. In: Pediatric Cardiology. New York, 2000 Mar:21(2):119-122.

3. Bronze, D. Epitopes of streptococal M proteins that evoke antibodies that cross- react with human brain. J Inmunol 1993 151:2820-2828.

4. Brooks, G. Estreptococos. En su: Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 16ed. México:Manual Moderno, 1999. (pp. 249-266).

5. Cassidy, J. Rheumatologic Fever/ Basic concepts of drug therapy. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 3ed. Philadelphia:Saunders, 1995. (pp.65-107, 513-530).

6. Chan, A., G. Webb. Delayed Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in Adults. J Rheumatol 1996 23; 1999-2001.

7. Da Silva Ch. Rheumatic fever: a multicenter study in the state of Sao Paulo. Pediatric Committee—Sao Paulo Pediatric Rheumatology Society. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 1999 May-Jun 54(3): 85-90.

8. Da Silva N., B. Pereira. Acute rheumatic fever: still a challenge. Rheum Dis Clin North Am 1997 23:545-568.

9. Gibofsky. A. et al. Rheumatic Fever. The relationships between host, microbe, and genetics. Rheum Dis Clin North Am 1998.May 24(2): 237-259.

10. Habib, F. Six cases of acute rheumatic fever in one year. Harefuaj 1998.Jan 15;134(2): 108-110, 158.

11. Haslam, R. Corea. En: Tratado de Pediatría de Nelson. Dirigido por Waldo Nelson. 15ed. México:Interamericana, 1997. TII (pp.2126-2127).

12. Heusser, F., J. Guasch. Fiebre Reumática. En: Pediatría. Dirigido por Julio Meneghello. 4ed. Chile:Mediterraneo, 1991. TII (pp.1082-1088).

13. Hoffman, T. et al. Childhood acute rheumatic fever: a comparison of recent resurgence areas to cases in West Virginia. J M V Med 1997.Sep-Oct; 93(5):260-263.

14. Kaur, S. et al. Ethnic differences in expression of sussceptibility marker In rheumatic fever/rheumatic heart disease patients. Int J Cardiol 1998.Mar13;64(1):9-14.

15. Kumar, D. et al. An easy method for detection of rheumatic antigen(s) in rheumatic fever/rheumatic heart disease patients by dot-ELISA. Can J Cardiol 1998.Jun14(6): 807-810.

16. Loredo, A. Fiebre Reumática. En su: Medicina Interna Pediátrica. México:Interamericana, 1996. (pp. 209-222).

17. Parslow, R. Respuesta Inmunitaria. En su: Inmunología Básica y Clínica. 9ed. México:Manual Moderno, 1998. (pp.65-77).

18. Rheumatic Fever: A preventable and treatable public health problem. http://transplantation.medscape.com/adis/DTP/2000/v15.n09/dtpl509.02/pnt-dtp1509.02.html.

19. Regmi, P. Prevalence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in school children of Kathmandu city. Indian heart J 1997.Sep-Oct; 49(5): 518-520.

20. Runge,L. Antimalarials. In: Artritis and Allied Conditions. Dirigido por Daniel McCarty. 11ed. Philadelphia-London:Lea & Febiger, 1996. (pp.556-562).

21. Taranta. A. Rheumatic Fever. In: Artritis and Allied Conditions. Dirigido por Daniel McCarty. 11ed. Philadelphia- London:Lea & Febiger, 1996. (pp.1214-1226).

22. Todd, J. Fiebre Reumática. En: Tratado de Pediatría de Nelson. Dirigido por Waldo Nelson. 15ed. México:Interamericana, 1997. TI (pp.946-953).

23. Tracy, J. Cloroquina y congéneres. En: Bases Farmacológicas de la Terapeútica de Gooldman & Gilmaan. Dirigido por Joel Hardman. 9ed. México:Interamericana, 1996. TII (pp.1030-1045).

24. Williams, R. Acute Rheumatic Fever. In: Rheumatology. Dirigido por Andrew Keat & Frank Wollheim. London:Mosby, 1994. (pp8.1-8.10).

ANEXO

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Unidad de Tesis

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON CLOROQUINA COMO MODIFICADOR DE LAS LESIONES CARDIACAS POR FIEBRE REUMATICA

Estudio de casos y controles con pacientes atendidos en el Hospital General San Juan de Dios en el periodo de 1995 – 2000

Responsable: Aida Carolina Aguilar Arrivillaga Carnet: 9513929

Datos Generales:

Expediente No.:_____ Sexo: M □ F □
Edad:_____años
Escolaridad:
Primaria □
Diversificado □
Analfabeta □
Básico □
Universitario □

Datos clínicos:

Fecha:___/___/___
Fiebre □
Palidez □
Taquicardia □
Soplo cardiaco □
Frote precordial □

Datos de laboratorio:

Velocidad de sedimentación ____mm/h
Antiestreptolisina ____U
Orocultivo (estreptococo) Positivo □ Negativo □
Electrocardiograma _____
Ecocardiograma _____

Tratamiento:

Medicamento	Dosis	Tiempo
AINES:		
ESTEROIDES:		
PENICILINA:		
ERITROMICINA		
CLOROQUINA		
HIDROXICLOROQUINA		

Evaluación post tratamiento:

Fecha:___/___/___

Datos clínicos:

Fiebre	□	Soplos cardiacos	□
Palidez	□	Frote precordial	□
Taquicardia	□	Perdida de pigmentación de la piel	□
Irritación gástrica	□	Insomnio	□
Ansiedad	□	Liquen	□

Examen oftalmológico Normal □ Anormal □

Datos de laboratorio:

Velocidad de sedimentación ____mm/h
Antiestreptolisina ____U
Orocultivo (estreptococo) Positivo □ Negativo □
Electrocardiograma _____
Ecocardiograma _____

Tratamiento:

Medicamento	Dosis	Tiempo
AINES:		
ESTEROIDES:		
PENICILINA:		
ERITROMICINA		
CLOROQUINA		
HIDROXICLOROQUINA		