

FIEBRE REUMATICA EN LA POBLACION PEDIATRICA

*Sergio Aguilar Peralta**

*Jorge Faerron Angel***

INTRODUCCION:

La fiebre reumática (F. R. es una enfermedad que ha plagado la sociedad por siglos. Hipócrates, en el año 400 A.C., hablaba de poliartritis y la describió como un dolor con aumento de volumen articular, de tipo migratorio, resultado de la disrupción del flujo humoral (6). Jean Baptiste Bovillard, con el advenimiento del estetoscopio, determinó cambios en los ruidos cardíacos y el aumento de la silueta cardíaca, seguido de un compromiso articular agudo (2). Sir Arthus Newsholme presentó el primer estudio epidemiológico en sus lecturas de Milroy, sugiriendo que un microorganismo patógeno fuera el causante de dicha enfermedad (21). Al inicio de este siglo, Ludwig Aschoff describió la lesión específica que compromete al miocardio. Durante la década de los treinta se le dio mucha importancia a la epidemiología, pero no fue hasta los años cuarenta que se relacionó la faringitis estreptocócica con la F. R. Posteriormente, T. D. Jones recomendó una clasificación que fue revisada en 1965 y que se basaba en criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de F. R., lo que facilitó su hallazgo. En múltiples publicaciones recientes de países desarrollados, se ha establecido cambios importantes, tanto en la epidemiología como en las manifestaciones clínicas, así como una reducción en su mortalidad y morbilidad (7, 18, 23). Con el objeto de establecer si en nuestro medio se han experimentado dichas transformaciones, se realizó este estudio retros-

pectivo. Así mismo, hacemos énfasis en recientes cambios sobre la patogénesis de la F. R. y algunos comentarios sobre la terapéutica actual de esta enfermedad.

MATERIALES Y METODOS:

El presente trabajo comprende una serie de datos de dos estudios retrospectivos, realizados por el Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Niños (H.N.N.) "Dr. Carlos Sáenz Herrera", el primero comprendido entre el 12 de agosto de 1964 y el 7 de diciembre de 1970 y el segundo, desde el 1ro. enero de 1971 hasta el 31 de diciembre de 1976. En este período (1964 - 1976) se atendieron en la institución, debido a F. R., un total de 400 casos. Se compararon y unieron todos aquellos datos comunes a ambos estudios.

RESULTADOS:

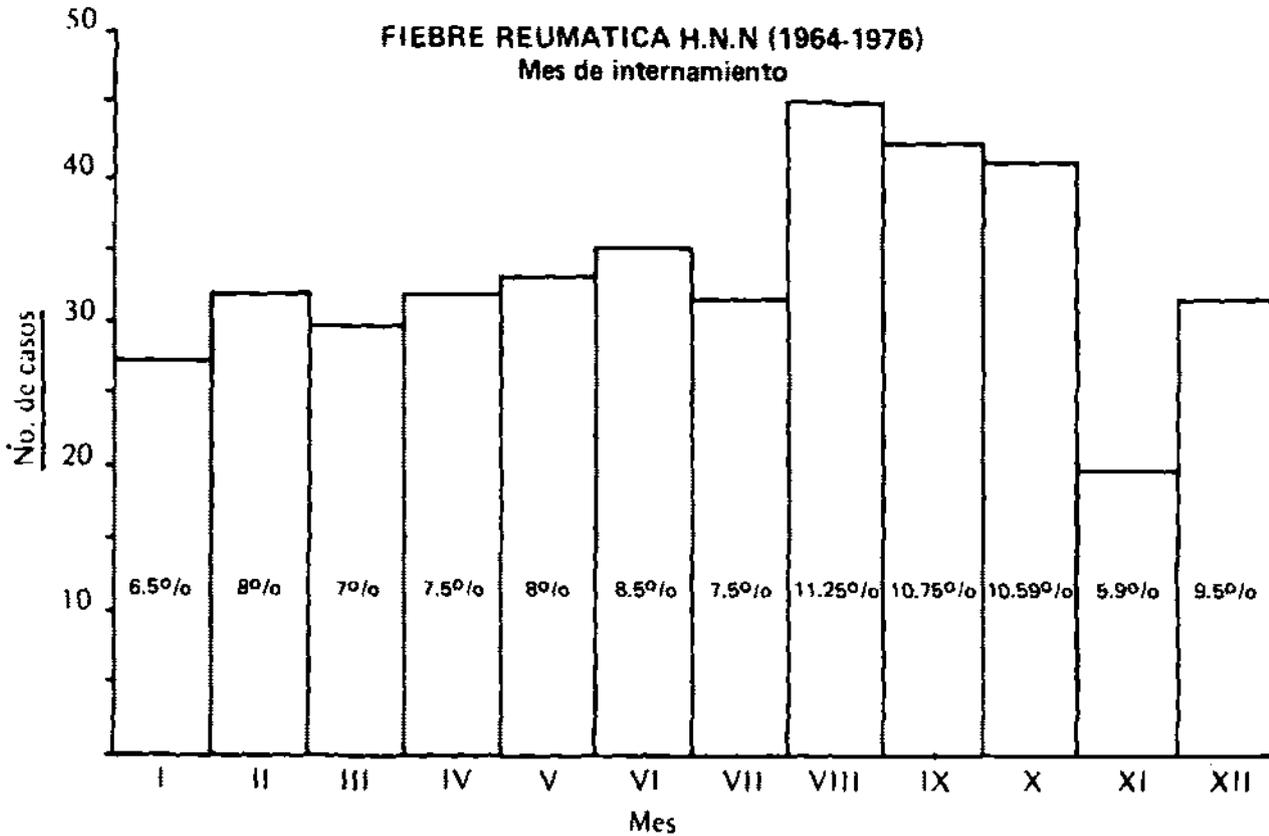
Incidencia: en agosto de 1964 a diciembre de 1970, fueron vistos en el Servicio de Cardiología del H. N. N., 22 casos nuevos de F. R., lo que da una incidencia de 0.20/o, en relación con el total de niños vistos en ese mismo período de tiempo. En los años de 1971 a 1976, disminuyó a 178 casos, pero manteniéndose la misma incidencia, debido a la reducción total de pacientes atendidos en el H.N.N. En el Gráfico 1 se observa la tendencia al descenso del número de casos nuevos desde 1971. Agosto, setiembre, octubre y diciembre, fueron los meses en donde se vieron la mayoría de los casos, noviembre presentó una disminución brusca (aproximadamente de un 500/o). El resto de los meses comprendieron 30 - 4 casos mes (7.5 - 10/o). (Gráfica 2)

* *Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Nacional de Niños.*

** *Residente, Hospital Nacional de Niños.*

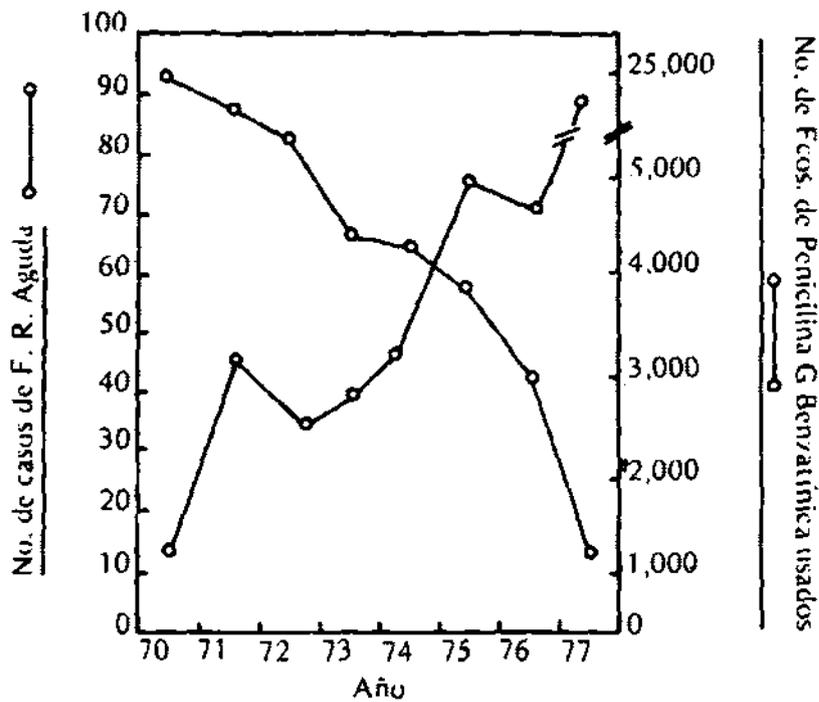
GRAFICA 1

FIEBRE REUMATICA H.N.N (1964-1976)
Mes de internamiento



GRAFICA 2

Relación inversa entre nuevos casos de F. R. aguda y la utilización de Penicilina G Benzatínica en el HNN.



Edad: la edad mínima fue de 2 años 2 meses, predominando el grupo que comprende de los 5 a los 9 años. La edad máxima fue de 13 años, ya que no se atienden niños mayores en este Centro hospitalario.

Sexo: no hubo predominio de ningún sexo. (tabla No. 1).

Lugar de procedencia: se presentaron casos de F. R. de todas las siete provincias del país, predominando San José (54.75%). El resto constituyó un porcentaje entre sí similar, excepto Heredia, de donde procedieron sólo 15 casos (3.75%). (Tabla No. 2).

Recurrencias y mortalidad: de los 470 brotes de F. R. 70 de éstos fueron recurrencias, constituyendo la primera recurrencia el 74.3%, la segunda el 22.8% y la tercer el 2.9%. La mortalidad fue del 4%, representando 16 casos.

Perfil clínico y de laboratorio: la poliartritis migratoria fue el "criterio mayor de Jones" más frecuente, encontrándosele en el 50.25% de los pacientes con un primer brote de F. R., ya sea en forma aislada o asociada con otros síntomas. Por otro lado, la carditis constituyó la ma-

nifestación clínica principal, encontrándose en un 32.75%. El eritema marginatum y los nódulos subcutáneos, fueron hallazgos clínicos poco frecuentes. La corea se presentó en 75 casos, (19.75%). (Tabla No. 3). De los "criterios menores de Jones", la fiebre estuvo presente en el 77% al inicio de la enfermedad, siendo el hallazgo más frecuente. De los exámenes de reacción de la fase aguda, hubo leucocitosis en el 78% y la proteína C reactiva fue positiva en el 65% de los casos, cuyo examen fue realizado durante el período de 1971 a 1976. Hubo un aumento significativo de la antiestreptolisina O (333 U. Todd) en el 51%. De 119 cultivos faríngeos realizados, sólo 46 (38.6%) fueron positivos por estreptococo beta-hemolítico tipo A Lancefield. En el 63.5% de los casos estaba presente un compromiso valvular. En la tabla No. 4 se hace referencia a la lesión valvular en pacientes vistos, ya sea en el primero, segundo o subsiguientes brotes. La válvula mitral fue la más afectada (80.3%), seguida de lesión mitral asociada a lesión aórtica (14.2%), sólo lesión aórtica (3.5%) y, por último, lesión mitral con tricuspídea (2%). El tipo de lesión más frecuentemente encontrada fue la doble lesión mitral (46%), seguida de insuficiencia mitral (32%). En 18 casos se realizó plastia valvular predominando la prótesis de Bjork Shirley.

TABLA 1

SEXO

	No. Pacientes	o/o
Masculino	202	50.5
Femenino	198	49.5
TOTAL:	400	100.0

TABLA 2

FIEBRE REUMÁTICA
HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS
"DR. CARLOS SAENZ HERRERA"
1964-1976

LUGAR DE PROCEDENCIA

	No. de Casos	o/o
San José	219	54,75
Alajuela	42	10,5
Cartago	38	9,5
Guanacaste	31	7,75
Limón	28	7,0
Puntarenas	27	6,75
Heredia	15	3,75
TOTAL:	400	100,00

TABLA 3

**FIEBRE REUMATICA
HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS
"DR. CARLOS SAENZ HERRERA"
1964-1976**

HALLAZGOS CLINICOS

	No. de Casos	o/o
Fiebre	308	77
Poliartritis	201	50,25
Carditis	131	32,75
Fatiga	117	29,25
Palidez	106	26,5
Corea	75	18,75
Dolor abdominal	50	12,5
Epistaxis	35	8,75
Eritema marginatum	17	4,25
Pérdida de peso	14	3,5
Nódulos subcutáneos	7	1,75

TABLA 4

**FIEBRE REUMATICA
HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS
"DR. CARLOS SAENZ HERRERA"
1964-1976**

LESION

	No. Casos	o/o
D.L.M	115	28,75
I.M.	81	20,25
D.L.M. I.Ao	18	4,5
D.L.M. K.L.Ao	9	2,25
E.M.	8	2
I. Ao	7	1,75
I.M. I.Ao	6	1,5
D.L.M. I.T.	4	1,0
E. Ao	2	0,5
D.L.M. E.Ao	2	0,5
I.M. I.T.	1	0,25
E.M. I.Ao	1	0,25
TOTAL:	254	63,50

DISCUSION:

Epidemiología:

En la literatura se han descrito pocos casos de fiebre reumática en menores de 2 años (25), siendo poco frecuente en niños de menos de 5 años y muy rara antes de los dos años (19). Nosotros la hemos encontrado con más frecuencia entre los 5 y 9 años, excluyendo aquellos pacientes mayores de 13 años, ya que es la edad máxima para poder ser atendidos en el Hospital Nacional de Niños. Se han propuesto varias teorías para explicar la distribución de la enfermedad por edades; una de ellas es la alta incidencia de infecciones estreptocócicas en la etapa escolar, que en parte explica este fenómeno, teniendo otros factores asociados, ya que entre los 2.5 años las infecciones estreptocócicas también son frecuentes, pero no así la fiebre reumática (15). Lo anterior se puede deber a cambios en el medio ambiente (mayor riesgo de estar en contacto con personas con infección estreptocócica). Markowitz (16) no encontró ninguna evidencia de que el número de infecciones estreptocócicas previas, fueran un factor crítico en la predilección de la fiebre reumática a un grupo determinado de edades. La mayoría de los datos disponibles de la literatura, no establecen que la fiebre reumática tenga algún predominio hacia un sexo en particular, como se observó también en nuestra revisión. Hay múltiples reportes, especialmente de Europa y Estados Unidos (7, 18), indicando que la incidencia de la fiebre reumática está descendiendo. En nuestro medio este cambio se ha hecho más evidente en estos últimos 10 años. Varios factores han intervenido en dicho proceso, algunos bien establecidos, unos dudosos y otros sin estar aún bien definidos. Como país en desarrollo que es Costa Rica, el avance en varios campos ha modificado la evolución natural de muchas enfermedades y entre ellas la fiebre reumática. Mejoras en las condiciones socioeconómicas, especialmente en la vivienda, disminuyendo el hacinamiento, una disponibilidad de mayor y mejor calidad de los servicios médicos, avances en el diagnóstico cardiológico, tanto en la definición de los criterios clínicos, como en el campo técnico, son algunos factores que intervienen en la realización del fenómeno ya citado. Otro hecho en nuestro medio, es el uso muy difundido, tanto en la medicina privada, como en la social (sobre todo en edades pediátricas), de la penicilina, determinando este una campaña invo-

luntaria de profilaxis primaria de la fiebre reumática (Cuadro No. 3) (20). Aspecto interesante de esta enfermedad, es el de haberse descrito una distribución definida, dependiendo de la época del año en países como: E.U. de Norte América, Inglaterra, etc. En el cuadro No. 1 vemos el predominio por los meses de agosto, setiembre y octubre; por lo anterior, puede ser que esta variación curse en paralelo con las infecciones de las vías aéreas superiores estreptocócicas, como ya está establecido en los países antes citados (18).

Patogénesis:

Desde hace varias décadas atrás se estableció la relación entre la infección del tracto respiratorio, debido al estreptococo hemolítico grupo A de Lancefield (E.B. hem. A.) y el desarrollo de fiebre reumática, pero el mecanismo específico por el cual el estreptococo produce las lesiones, aún se desconoce (10). Este hecho ha originado la acumulación de múltiples teorías e hipótesis. Trabajos de Kaplan, Zabriskie y sus colegas (12-15), apoyan el concepto de la similitud antigénica de los tejidos humanos con antígenos somáticos estreptocócicos, o sea, que el daño tisular de la fiebre reumática es ayudado inmunológicamente, por una reacción cruzada entre uno o varios antígenos estreptocócicos y antígenos humanos, produciéndose anticuerpos contra sus propios tejidos. Las similitudes antigénicas encontradas son múltiples; las más importantes se han establecido en glicoproteínas de válvulas del corazón, con polisacáridos del grupo A de la pared celular del estreptococo, como también entre el sarcolema del miocardio con el polipéptido de la membrana celular del estreptococo grupo A. Sin embargo, estas hipótesis aún no han sido aceptadas, ya que estos componentes antigénicos, también se han encontrado en algunos pacientes con infecciones de vías respiratorias superiores debidas al E.B. Hem. A., pero sin fiebre reumática; asimismo, se han encontrado anticuerpos a carbohidratos grupo A en infección estreptocócica de la piel (21), sabiendo que la fiebre reumática sigue sólo a infecciones del tracto respiratorio alto y no a piodermitis estreptocócica (33-32). Varios investigadores han postulado que las toxinas producidas por el estreptococo del Grupo A, juegan un papel importante en la patogénesis. Un ejemplo de esto es la estreptolisina O, un producto extracelular conocido por ser tóxico al tejido cardíaco. La antigenicidad de este producto puede ser suprimida por el colesterol que está presente en abundancia en la piel.

La hipótesis sugiere que el antígeno es neutralizado por los tejidos de la piel y, por lo tanto, no es capaz de ejercer su efecto tóxico al corazón, lo que explicaría la observación de que la fiebre reumática no es precedida de piodermitis estreptocócica. Queda un interrogante en esta teoría y es la de que los grupos de estreptococo C y G, producen la estreptolisina O, pero sin llevar por ello a la fiebre reumática.

Otra de las hipótesis se basa en el reconocimiento de la existencia de cepas de estreptococos del grupo A con propiedades específicas, que sean necesarias para originar fiebre reumática, esto es, la presencia de cepas reumatogénicas. Sin embargo, debido a que no se han determinado aún estas propiedades, quedan aspectos importantes que requieren ser aclarados en el futuro. En los últimos años ha tomado auge la inmunogenética, donde establece que el factor genético del huésped es un determinante importante en la aparición o no de la fiebre reumática, tras una infección de tipo estreptocócico. A pesar de los múltiples esfuerzos que se han realizado hasta el presente, la patogénesis exacta aún se ignora. Los estudios detallados del microorganismo, del huésped y del medio ambiente, han fallado en establecer claramente por qué sólo unos pocos desarrollan fiebre reumática tras una faringitis por E.B. Hem. A.; sin embargo, la persistencia del estreptococo en las vías respiratorias superiores, parece ser necesaria (3), por lo que la erradicación del organismo reduce en forma importante su incidencia. (5-27).

Perfil Clínico y de laboratorio.

La importancia de las manifestaciones clínicas de la fiebre reumática varían de acuerdo al criterio usado, tiempo y lugar de donde las series se tomen. Sin embargo, cabe notar la alta concordancia de este estudio retrospectivo, con otros estudios prospectivos y cuidadosamente bien llevados, de primeros brotes a través del mundo, ya sea en países desarrollados como Estados Unidos de Norte América, o países en vías de desarrollo como el norte de la India (24-26). Según el patrón descrito con anterioridad, muestra que en el compromiso valvular, la mitral es la válvula más afectada, seguida de la aorta, variando esto de la descripción clásica de la literatura mundial. Cabe también notar, que la estenosis aórtica de origen reumático es rara en la niñez y que sólo ocurre años después del ataque agudo (7). Aún no hay examen de laboratorio que pueda establecer o confirmar el diagnóstico de fie-

bre reumática. El rol del laboratorio es básicamente confirmatorio cuando revela la existencia de una infección estreptocócica reciente (31); pero esto se logra usualmente por serología, ya que la mayoría de los casos de brote reumático ocurren de 2 a 4 semanas después de la infección aguda faríngea, por lo cual el cultivo de garganta usualmente es negativo. Lo anterior podría explicarnos el hecho de que sólo el 38.60/o de los cultivos faríngeos tomados, fueron positivos. Llama la atención el bajo porcentaje de elevación significativa del ASO, en comparación con lo que se reporta en grandes series, que es de un 70-890/o (19). La falta de estudios adecuados, para determinar los niveles normales de los títulos de ASO para la población pediátrica de nuestro medio, las diferencias geográficas, tanto del huésped como del estreptococo, así como uso de reactivos sin uniformidad entre lotes, son varios de los factores que determinan estas diferencias. Klein y Jones, en 1971, formularon un examen de laboratorio denominado Estreptozine, que detecta cinco anticuerpos del estreptococo y que permite la identificación del 950/o de los pacientes que han tenido una infección estreptocócica previa (1), pero que en nuestro Hospital actualmente no está en uso.

Erradicación: (11, 17, 34)

Consiste en la prevención de la fiebre reumática por medio de antibióticoterapia, limitada a portadores o enfermos de estreptococcias superficiales agudas (faringoamigdalitis, impétigo, erisipela u otitis). Lo anterior tiene un alcance limitado, ya que en sólo la tercera parte de los pacientes que desarrollan fiebre reumática, la infección de vías respiratorias superiores es lo suficientemente sintomática, para que el paciente, o sus familiares, tengan la necesidad de buscar atención médica. El antibiótico a elegir en nuestra Institución es la penicilina procaínica, a razón de 1.000.000 us. cada 24 horas por 10 días; pero hay otras alternativas como la penicilina benzatínica, o por vía oral, a razón de 200.000 - 250.000 U. tres veces al día, por el mismo período de tiempo. En los pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda la eritromicina (50 mgrs/kg/día, máximo 1 gr. diario), dividida en cuatro dosis. No se deben recomendar tetraciclinas, sulfas, ni tratamiento tópico antiséptico, ya que no son útiles para la erradicación del estreptococo. Debe investigarse la presencia de estreptococos en los familiares o contactos y debe tratarse a los que resulten portadores, para romper

la cadena del contagio. Han habido importantes progresos en la preparación de una vacuna multivalente no tóxica, pero no ha sido posible obtener la preparación que cumpla con los requisitos básicos, debido a que la patogénesis de la F.R. Persiste oscura y en la actualidad no parece haber otra estrategia más específica.

Profilaxis:

Su objetivo es la prevención de la reinfección estreptocócica disminuyendo el riesgo de recurrencias y, por lo tanto, disminuyendo también las secuelas cardíacas severas.

Con el uso de la penicilina benzatínica a 1.200.000 U. I. M. profunda cada 3 semanas en todas las edades, hay un marcado descenso en las recurrencias (13); sin embargo, a pesar de ser el mejor tratamiento con que se cuenta a la fecha, aún así se reporta un 20/o de fracasos (35). Si el paciente no tolera la penicilina benzatínica (V gr: dolor en el sitio de la inyección), se prescribirá medicación oral continua, como la penicilina oral de 200.000 U. a 250.000 U. 2 veces al día, o bien, sulfadiazina o sulfisoxazol de 0.5 gr. en menores de 25 kgrs. y de 1 gr. con mayor peso, una vez al día. Tanto la penicilina oral, como la sulfadiazina, son efectivas, pero se recomienda el uso de la primera debido a los efectos adversos del uso prolongado de las sulfas (rash, neutropenia, anemia). Para el paciente excepcional, que es sensible tanto a la penicilina como a las sulfas, se le puede prescribir eritromicina a dosis de 100 a 250 mgrs. 2 veces al día. La edad en la que puede suspenderse el tratamiento profiláctico es incierta; en el H.N.N. recomendamos hasta los 21 años, siempre y cuando no se haya encontrado ningún dato de actividad en los últimos 5 años; pero debido a que aún a los 40 años de edad se presentan dos casos entre 100.000 habitantes, entre ataques iniciales y recurrencias, algunos autores recomiendan el uso de profilaxis durante toda la vida (30-35).

Tratamiento de las manifestaciones de la fiebre reumática aguda:

El tratamiento consiste básicamente en: reposo, para disminuir las demandas del miocardio y aliviar el dolor articular y el uso de agentes farmacológicos para controlar la inflamación (aspirina y esteroides). El régimen del tipo de actividad depende del cuadro clínico (7, 22, 31). 1. Pacientes con sólo poliartitis. Requieren de reposo en cama. Usualmente estarán asintomáticos en 2-3 semanas de tratamiento con aspirina, por lo

que después de este período pueden llevar una actividad restringida por igual período de tiempo; posteriormente puede mantenerse con ejercicios moderados, restableciendo su actividad normal 3 semanas después. 2. Pacientes que presentan soplos significativos, pero sin cardiomegalia ni insuficiencia cardíaca, con o sin poliartritis, deben mantenerse en cama por 1 mes, continuando con 6 semanas de actividad restringida intrahospitalaria y luego con 3 meses de ejercicios moderados posterior al egreso. 3. Pacientes con carditis y cardiomegalia, pero sin insuficiencia cardíaca, con o sin poliartritis, deben mantenerse en reposo en cama por 6 semanas, siendo las primeras 3 semanas estricto, con otras 6 semanas de actividad restringida intrahospitalaria y 3 meses de ejercicios moderados extrahospitalarios. 4. Pacientes con carditis e insuficiencia cardíaca, con o sin poliartritis, se mantienen en reposo total, hasta que se controle la insuficiencia cardíaca (por lo general por 3 meses), seguido de ejercicio moderado según evolución. El uso de medicamentos anti-inflamatorios, depende del tipo de manifestación clínica presente en el paciente (7, 10). 1. Artritis y carditis sin cardiomegalia: cuando no hay un diagnóstico definido y el paciente presenta artritis sin carditis o con carditis, pero sin cardiomegalia, se le puede manejar sólo con analgésicos, mientras se completan los estudios. Artritis moderadas a severas (sin carditis), tratarlas con aspirina en las 2 primeras semanas, dándose una dosis de 90 a 100 mgrs/kg/día oral, para mantener niveles sanguíneos de 15 a 25 mgrms/100 ml., reduciéndose después las dosis a 50 mgrs/kg/día, hasta cumplir entre 4 a 6 semanas según evolución. La mayoría experimenta una marcada mejoría y/o pérdida de los síntomas en 24 a 36 horas; cuando no hay una respuesta dramática con los salicilatos, se debe dudar del diagnóstico de F.R. 2. Carditis con cardiomegalia, sin insuficiencia cardíaca (con o sin poliartritis): se puede iniciar con aspirina, como en el grupo de artritis moderadas, pero nosotros preferimos iniciar el tratamiento con esteroides, ya sea si tiene cardiomegalia leve, moderada o severa; eso sí, sin perder de vista la gran variedad de reacciones adversas de los esteroides, que en su mayoría pueden ser graves. Por tal motivo se debe ser cauteloso con el uso de ellos y cada caso deberá ser considerado e individualmente. 3. Carditis con insuficiencia cardíaca (con o sin poliartritis). Deben recibir esteroides (prednisona oral). Diferentes esquemas se han propuesto. Por lo general, se les debe dar de 40 a

60 mg. por día, divididos en dos dosis; (1.5 a 2 mg/kg/día), aumentándose si no se ha logrado un control de la insuficiencia cardíaca. En casos muy graves se puede usar metilprednisona intravenosa, seguida de prednisona oral. Después de 1 a 2 semanas, la prednisona puede ir disminuyéndose en forma paulatina. Algunos autores recomiendan aspirina (100mg/kg/día), después de que se haya suspendido la prednisona. Esta terapia combinada reduce la incidencia de reactivación clínica post-terapéutica (10). Cabe anotar que no hay una evidencia concluyente de que el tratamiento anti-inflamatorio reduzca el porcentaje de enfermedad reumática residual (4-8).

Corea de Sydenham:

En la gran mayoría de los pacientes está indicado el reposo en cama. Si el caso es severo, se recurre a la hospitalización. Se deben prevenir las caídas de la cama o las lesiones que pueda provocarse por los movimientos anormales. Los anti-inflamatorios no han mostrado ninguna utilidad en la corea, excepto por reportes aislados sin controles adecuados (9). Se ha usado una amplia gama de drogas en la corea, sin existir evidencia de que una sea mejor que la otra. Tradicionalmente hemos usado fenobarbital (3-4 mgrs/kg/día, una sola toma) con muy buen resultado; otros prefieren la clorpromazina oral (mgr/kg/día) aumentando la dosis diariamente hasta que haya mejoría, especialmente si el fenobarbital excita al paciente o no logra sedarlo. En años recientes han aparecido nuevas sustancias, como el diazepam y el haloperidol (14-28), que han tratado de reemplazarlas, pero no hemos tenido los resultados esperados y con frecuencia produciendo reacciones adversas.

RESUMEN:

Se revisa los casos de F.R. que se presentaron en el H.N.N., en el período comprendido de 1964 a 1976. Se analizan los diferentes aspectos clínicos y epidemiológicos de esta enfermedad, comparándolos con la literatura mundial. A su vez, se hace un comentario sobre la patogenesis y terapia actual de la F.R.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- AYOUB, F.M. and WANNAMAKER, L.W.: Evaluation of the streptococcal desoxyribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rheumatic fever

- and acute glomerulonephritis. *Pediatrics*, 29: 527, 1962.
- 2.- BAILLON, de, G.: *Liber de rheumatismo*. Opera Medica Quinia, p. 314, 1662.
 - 3.- BOUILLARD, J.B.: *New researches on acute articular rheumatism*, Paris, 1832. Traducido por J. Kitchen, p. 12, 15, 16, 66, 67. Philadelphia, Hoxwel, Barrington, 1937.
 - 4.- CATANZARO, F., et al: The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am. J. Med.*, 749, 1954.
 - 5.- CZONICZER, G.; ANEZARO, F.; PELARGONIO, S., et al: Therapy of severe rheumatic carditis comparison of adrenocortical steroids and aspirin. *Circulation*, 29: 813, 1964.
 - 6.- DENNY, F., et al: Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *J.A.M.A.*, 143: 151, 1950.
 - 7.- DISCIASCIO, G. and TARANTA, A.: Rheumatic fever in children. *Am. Heart J.*, 99 (5): 635, 1980.
 - 8.- FRIEDMAN, S.; HARRIS, T.N., and CADDELL, J.L.: Long term effects of ACTH and cortisone therapy in rheumatic fever. Cardiology observation on patients 5 to 8 years after hormone therapy in controlled study. *J. Pediatr.*, 60: 55, 1962.
 - 9.- GREEN, L.N.: Corticosteroids in the treatments of Sydenham's Chorea. *Arch. Neurol* 35: 53, 1978.
 - 10.- KAPLAN, E., et al: Prevention of rheumatic fever. *Circulation*, 55: 51, 1977.
 - 11.- KAPLAN, M.E.: Acute rheumatic fever. *Clin. of North Am.*, 25 (4): 817, Nov. 1978.
 - 12.- KAPLAN, M.H. and MEYERSERIAN, M.: An immunologic cross-reaction-between group A streptococcal cells and human heart tissue. *Lancet*, 1: 106, 1962.
 - 13.- KRAUSE, R.: Prevention of streptococcal sequelae by penicillin prophylaxis a reassessment. *J. Infct. Dis*, 131: 592, 1975.
 - 14.- MARKOWITZ, M.: Cultures of the respiratory tract in pediatric practice. *Amer. J. Dis. Child.*, 105: 12, 1963.
 - 15.- LOCKMAN, L.A.: Movement disorders. In Swaiman, K. and Wright, F. (Eds.): *Practice of pediatric Neurology*, St. Louis, C.U. Mosby Co., 1975.
 - 16.- MARKOWITZ, M., and GORDIS, L.: *Rheumatic fever*. El Philadelphia, W.B. Saunders, 1972.
 - 17.- MARKOWITZ, M: *Studies on type-specific streptococcal antibodies as indicator of streptococcal infections in rheumatic and non-rheumatic children*. *J.Clin. Invest*, 42: 409, 1963.
 - 18.- MARKOWITZ, M.: Eradication of rheumatic fever and unfulfilled hope. *Circulation* 41: 1077, 1970.
 - 19.- MISPIRETA, P.; CHUQUIURE, P.; CORVACHO, C. y MISPIRETA, U.: Fiebre reumática: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Bol. Méd. Hosp. Inf.* 31 (2): 237, 1974.
 - 20.- NELSON, J.D. and MOHS, E.A.: Socio-economic and behavioral residua of antibiotic therapy in infancy and childhood (inédito).
 - 21.- NEWSHOLME, A.: The Milroy lectures on the natural history and affinities of rheumatic fever. *Lancet*, 1: 489, 1895,
 - 22.- ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD: Prevención y control de la fiebre reumática en la comunidad. Manual de normas operativas para un programa de extensión de la cobertura en los diferentes niveles de atención. Publicación científica, Washington, D.c. No. 399, 1981.
 - 23.- PINSKY, W.W.; PINSKY, K.M.; Mc NAMARA, D.G.: A current view of acute rheumatic fever. *Texas Med.*, 73(7): 51, 1977.
 - 24.- POTTER, E.V.; SVARTMAN, M.; MO-KAMMEDI, I., et al: Tropical acute rheu-

- matic fever and associated streptococcal infections compared with concurrent acute glomerulonephritis. *J. Pediatrics*, 92: 325, 1978.
- 25.- ROSENTHAL, A.; CZONICZER, G., and MASSELL, B.F.: Rheumatic fever under 3 years of age. *Pediatrics*, 41: 612, 1968.
- 26.- SANYAL, S.K.; THPAR, M.K.; AHMED, S. H., et al: The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in North India. A prospective study of the clinical profile. *Circulation*, 49: 7, Jun. 1974.
- 27.- SEIGIL, A.; JOHNSON, E. and STOLLERMAN, G.: Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. I. Factors related to the attack rate of rheumatic fever. *N. Engl. J. Med.*, 265: 559, 1961.
- 28.- SHIELDS, W.D., and BRAY, P.F.: A danger of haloperidol therapy in children. *J. Pediatr.*, 88: 301, 1976.
- 29.- STOLLERMAN, G.H.; MARKOWITZ, M.; TARANTA, A., et al: Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation*, 36: 664, 1965.
- 30.- TARANTA, A.; FIEDLER, J.P.; GIBSON, B.S.; GORDIS, L.; HUFNAGEL, C.A., et al: Community resources for the management of patients with rheumatic heart disease. *Circulation*, 44: A-273, 1971.
- 31.- TARANTA, A., and MOODY, M.: Diagnosis of streptococcal pharyngitis and rheumatic fever. *Pediatr. Clin. of North Am.*, 18: 125, 1971.
- 32.- WANNAMAKER, L.W.: The chain that links the heart to the throat. *Circulation*, 48: 9, July 1973.
- 33.- WANNAMAKER, L.W.: Differences between streptococcal infections of the throat and of the skin. *N. Engl. J. Med.*, 282: 23, 1970.
- 34.- WOOD, H.F.; FEINSTEIN, A.R.; TARANTA, A., et al: Rheumatic fever in children and adolescents III. Comparative effectiveness of three prophylactic regimens in preventing streptococcal infection and rheumatic recurrences. *Ann. Intern. Med.*, 60 (suppl. 5): 31, 1964.
- 35.- WOOD, H.F.; FEINSTEIN, A.R.; TARANTA, A., et al: Rheumatic fever in children and adolescents I: a long term epidemiologic study of subsequent prophylaxis streptococcal infections and clinical sequelae. *Ann Intern. Med.*, 60 (suppl. 5): 31, 1964.
- 36.- ZABRISKIE, J.B.; HSU, K.C. and SEGAL, B.C.: Heart reactive antibody associated with rheumatic fever: characterization and diagnostic significance. *Clin. Exp. Immunol.* 7: 147, 1970.