



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

DISCRIMINACION ENTRE ENDOCARDITIS INFECCIOSA  
Y REACTIVA DE FIEBRE REUMÁTICA

TESIS DE POSTGRADO  
Que para obtener la Especialidad en  
REUMATOLOGÍA  
p r e s e n t a  
DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO



MEXICO, D. F.

1991

TESIS CON  
FALSA FE CRIGEN

10  
29



Universidad Nacional  
Autónoma de México

UNAM



## **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 está 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.

## INDICE

INTRODUCCION

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION.

La fiebre reumática (F.R.A.) y la endocarditis infecciosa (E.I.) son enfermedades frecuentes en nuestro medio. El diagnóstico diferencial entre ambas es un dilema clínico frecuente particularmente en los pacientes portadores de valvulopatía reumática. Ambas entidades se caracterizan por un cuadro febril con manifestaciones de carditis y alteraciones musculoesqueléticas.

El uso generalizado y empírico de antibióticos mengua el valor de los hemocultivos. A la mitad de este siglo el Dr. Jones propuso criterios diagnósticos para F.R.A. que han sido ampliamente aceptados; la formulación original agrupa las características en criterios mayores y menores, una combinación de dos criterios mayores o dos menores y una mayor sugiere el diagnóstico de F.R.A. (1,2).

Los criterios originales han sufrido tres modificaciones avaladas por la asociación Americana de Cardiología (1956-65 y 84) (1).

La primera modificación en 1956 conserva la estructura original y eleva a criterio mayor al eritema marginado y la

evidencia de infección precedente por estreptococo beta-hemolítico como criterio menor (Tabla 1); criterios menores como dolor abdominal, dolor precordial, epixtásis, "alteraciones" pulmonares y anemias fueron eliminados.

En 1965 se realizó la segunda revisión, la característica fué demostrar la infección reciente por estreptococo como agente etiológico de la F.R.A. y del hecho que los anticuerpos contra estreptococo pueden ser demostrados en la mayor parte de los pacientes con fiebre reumática. Durante la última revisión realizada en 1984 hubo pocos cambios, en esta se hizo énfasis en excluir etiologías no reumáticas de corea y se reconoció que el nivel elevado de antiestreptolisinas puede resultar en infecciones causadas por estreptococo no del grupo A.

Durante la últimas dos décadas la incidencia de F.R.A. se caracterizó por su disminución en los E.U. de América; en nuestro Instituto y en le Hospital Infantil de México se observó igualmente una disminución; las posibles explicaciones para esta disminución: a) cambios en las condiciones socioeconómicas, b) disminución en la incidencia de infecciones por estreptococo, c) desaparición de "cofactores" que acompañen a la infección por estreptococo, d) disminución en la virulencia de los serotipos reumatogénicos (3,4).

Sin embargo, en los últimos años la incidencia de F.R.A. tiende a incrementarse como lo demuestran las siguientes cifras publicadas en E.U. en 1975 a 1985 reportándose seis casos por año, en los últimos años (Enero 85 a Junio 86) se reportaron 74 nuevos casos en el centro médico de Salt Lake, Utah (5,6).

#### ESTRUCTURA DEL ESTREPTOCOCCO.

El estreptococo se encuentra rodeado por varias capas (Fig. 1). La proteína M, vista en la superficie externa es la proteína más extensamente estudiada (antigénica). Este antígeno y la proteína T sirven como marcadores para la subclasificación inmunológica del grupo A del estreptococo en los tipos específicos. Las siguientes cepas consisten de carbohidratos lo que identifica el grupo del estreptococo en el grupo A, este es N acetilglucosamida. Por debajo de esta capa se encuentra otra de mucopéptidos finalmente, la capa más interna es la llamada membrana protoplásmica una estructura lipoproteica. Aunque químicamente estas capas parecen estar separadas discretamente la representación estructural de la pared celular es "acoplada" a el resto de las estructuras de la membrana.

Por varias razones la proteína M es la más importante de la superficie antigénica. Existen 80 serotipos de la proteína M cada uno de estos es capaz de estimular la producción de anticuerpos específicos.

Una consideración importante es que un gran número de estreptococo A puede causar fiebre reumática; se señalan de manera más importante los tipos M5-18-19-24, a diferencia de los relacionados con la glomerulonefritis post-estreptocócica en que sólo algunos tipos son responsables de la mayoría de los casos el tipo 6 y 12 son referidos como los más frecuentes. (7)

Quizá los más interesantes de los conocimientos modernos es la descripción de la estructura de la proteína M hecha por Fischetti y colaboradores donde se demostró la hemología de esta proteína y la tropomiosina muscular. En este punto central los resultados de Dale y Beachei muestran que los anticuerpos contra el fragmento de pepsina de la proteína M del tipo 5 no solo reacciona con este sino en forma cruzada con el sarcolema de los tejidos. Otras importantes reacciones cruzadas comprometen el carbohidrato del grupo A en la porción M- acetilglucosamida y las glicoproteínas valvulares de los mamíferos. (8)

Finalmente la capa interna del estreptococo es una lipoproteína-antigénica compleja que contiene aproximadamente 72% de proteína, 25% de lípidos y 2% de carbohidratos.

La reactividad cruzada de las estructuras del estreptococo con varios tejidos humanos se describe en la tabla 2.

**TABLA 2**

---

Antígeno estreptococo	Material humano/reactivación cruzada
Extracto de la pared celular estreptococo A	Miocárdio humano
Membrana grupo A	Miocárdio humano, sarcolema
Grupo A polisacáridos y glicoproteínas	Válvula cardiaca humana glicoproteínas
Componentes de proteína M (polipéptido específico)	Membrana sarcolema humano
Antígeno estreptococo grupo A	Tejido conducción cardiaca

---



En relación con la E.I. se define como una enfermedad causada por una infección sobre el endotelio cardiovascular. La lesión característica es la "vegetación", que usualmente aparece sobre una válvula cardiaca pero ocasionalmente aparece en el mismo endotelio de las grandes arterias, en este último caso el término más correcto sería "endarteritis infecciosa", que produce un cuadro clínico que recuerda E.I. (9)

Riviere, en 1646; Lancisi en 1706; y Morgagni en 1761, describen pacientes que mueren de endocarditis. Jean-Baptiste introducen el término endocardio y endocarditis entre 1824 y 1835. Virchow describe la presencia de vegetaciones valvulares en 1846, pero no asocia infección con estas lesiones, es hasta 1869-1872 cuando Heiberg demuestra bacterias en las vegetaciones. Sir William Osle estudió la enfermedad intensamente en el siglo pasado, la contribución sobre la historia natural, patogénesis y patología de la enfermedad fué hecha por Lenhartz, Harbitz y Schottmuller en Alemania y Holder en Inglaterra; Blumer, Thayer, Libman, Friedberg y Besson en E.U. (9)

Tradicionalmente E.I. se ha clasificado en subaguda (EBS), aguda (E.I.A.) presentandose estas ya sea en válvula nativa o protésica; otro tipo considerado aparte es la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB). EBS se caracteriza por una evolución de semanas o meses, generalmente causada por microorganismos que posee poca capacidad para infectar otros tejidos. En contraste EBA evoluciona en días o semanas, progresando rápidamente y

presentando complicaciones tempranas, el diagnóstico usualmente se realiza en las primeras semanas. (9,10)

El agente infeccioso más frecuente estafilococo aureus que es capaz de infectar tejidos de organismo. (9,11,12)

ETNB caracterizada por la presentación de fenómenos trombóticos y dentro de su espectro incluye lesiones microscópicas de agregados plaquetarios que forman vegetaciones en el endocardio que acompaña a procesos neoplásicos o de alguna otra enfermedad crónica.

Los siguientes datos clínicos son útiles para establecer un diagnóstico de E.I.: historia de fiebre, anorexia, pérdida de peso y dolor bajo de espalda, mialgias, artralgias, presencia de petequias, esplenomegalia, auscultación cardíaca donde existe la presentación de soplos nuevos o modificaciones de los ya presentes. En el laboratorio presencia de anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, anormalidades en la orina compatible con nefritis o embolización, el aislamiento del microorganismo en hemocultivos, visualización por ecocardiografía de vegetaciones. (9,10,15)

Sin embargo es común que algunos de estos elementos de juicio estén ausentes. En cierto número de casos no se establece diagnóstico bacteriológico y el ecocardiograma puede no ser diagnóstico en una proporción que va del 20 al 50% de los casos. (11,13)

El diagnóstico diferencial entre ambas entidades resulta difícil en muchos casos, sobre todo en el caso de

valvulopatía previa se presenta un cuadro caracterizado por fiebre, manifestaciones cardiovasculares y musculoesqueléticas. Esto se hace evidente al revisar la literatura; en una serie reportada en el INC de 85 casos diagnosticados como E.I. apoyados en estudios histológicos de tejido valvular obtenido postoperatoriamente o durante necropsia el 28% habían sido diagnosticados en la fase de estudio como reactivación de F.R. (11)

Sin embargo la importancia en el diagnóstico diferencial de estas dos entidades existen pocos estudios que traten de señalar parámetros que ayuden a este fin; en los últimos 5 años sólo hay dos reportes en la literatura. (13,14)

En base a lo anterior consideramos importante realizar un estudio para evaluar las características clínicas y serológicas de R.F.A. y E.I.

## OBJETIVO

Identificar variables clínicas y serológicas asociadas a la presencia de Endocarditis infecciosa o reactivación de fiebre reumática en pacientes con valvulopatía previa.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cardiopatía reumática registrados en el archivo clínico del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez" durante el período 1986-1989.

De manera operacional Endocarditis infecciosa se definió cuando se presentaban por lo menos dos de las siguientes consideraciones:

- 1) Dos o más hemocultivos positivos.
- 2) Ecocardiografía con evidencia de vegetaciones.
- 3) Manifestaciones periféricas (Tab. 1) (9,10,15)

En el caso de fiebre reumática se tomaron los criterios modificados de Jones. (Tab. 3) (1,2)

## CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1) Valvulopatía reumática pre-existente.
- 2) Diagnóstico de E.I. o R.F.R. según definición operacional.

- 3) Tener información clínica y serológica equivalente para diagnosticar o descartar las entidades buscadas.

Las variables evaluadas se pueden observar en las tablas 4 y 5.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1) Información clínica y serológica insuficiente para clasificación.
- 2) Pacientes con valvulopatía.

**TABLA 1**

**MANIFESTACIONES PERIFERICAS ENDOCARDITIS INFECCIOSA.**

**Manchas de Roth**

**Nódulos de Osler**

**Manchas de Janeway**

**Púrpura vascular**

**Esplenomegalia**

**Dolor bajo de espalda**

**Hipocratismo digital**

**Mialgias**

TABLA 3

---

CRITERIOS MODIFICADOS DE JONES

---

CRITERIOS MAYORES

Carditis

Poliartritis

Corea

Eritema marginado

Nódulos subcutaneos

CRITERIOS MENORES

Fiebre

Artralgia

Fiebre reumática  
previa

Velocidad de  
sedimentación  
globular elevada,  
PCR positiva, leuco-  
sítosis.

Intervalo P-R prolongado

---

International Journal of  
cardiology, 12 (1986).

## MATERIAL Y METODOS

TABLA 4

VARIABLES NO INCLUIDAS EN LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS, PERO SI INCLUIDAS EN EL ESTUDIO.

Sexo	Euglobulinas > 2.5 u ml
Edad	Gamaglobulinas > 10 mg/ml
Fiebre	F.R. positivo
Púrpura vascular	CH 50 < 80 ui
Esplenomegalia	EGD. Hematuria y proteinuria.
Mialgias	
Hipocratismo digital	
Dolor bajo de espalda	



## MATERIAL Y METODOS

TABLA 5

VARIABLES INCLUIDAS EN LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS.

Carditis	Hemoglobina < 12 gr/dl
Corea	PCR +
Artritis	VSG > 10 mm Hr
Eritema marginado	Hemocultivos > 2+
Manchas de Roth	AELO > 1:160
Manchas de Janeway	Intervalo > P-R 0.21 seg
Nódulos subcutáneos	Ecocardiografía
Nódulos de Osler	

## MATERIAL Y METODOS

### ANALISIS ESTADISTICO.

Se emplearon las siguientes pruebas estadísticas:

- 1) Estadística descriptiva : proporciones, promedios y desviaciones estandar e intervalos mínimo-máximo.
- 2) Estadística inferencial : prueba de Chi cuadrada, Mann-Withney, exacta de Fischer, razón de momios, intervalos de confianza.

## RESULTADOS

De un total de 85 pacientes; 41 formaron el grupo de R.F.R. siendo 17 del sexo masculino y 24 sexo femenino, la edad tuvo un rango de 7 a 37 años, la mayor frecuencia ocurrió en la primera década de la vida (Tabla 11).

De las variables clínicas las que mostraron significancia estadística ( $P < 0.05$ ): carditis en R.F.R. 78.04% y en E.I. 18.18%; es interesante que al analizar por separado la presencia de frote pericárdico y galope en caso de E.I. el porcentaje fué de 0.0% mientras que en R.F.R. resultó de 34.14% y 48.78% respectivamente.

La representación de artritis en R.F.R. 41.46% y en E.I. 9.09%, mialgias R.F.R. 7.31% y E.I. 40.90%, artralgiás R.F.R. 75.60% y E.I. 38.63%, acropaquia en R.F.R. 0.00% mientras que en el E.I. 20.45%. El resto de las manifestaciones clínicas se observan en la tabla 6 y 7.

Desde el punto de vista del laboratorio nuestros resultados demostraron significancia estadística en los siguientes: CH50 64% mientras que en R.F.R. 18.75% hemocultivos fueron positivos en 66.66% en el caso de E.I. y ninguno de R.F.R., la presencia de factor reumatoide (F.R.)

en E.I. 51.35% y en R.F.R. 5.55% el valor de antiestreptolisinas se incrementó en el 8.33% de E.I. y 91.66% de R.F.R. El sedimento urinario mostró proteinuria y hematuria en 34.21% de los casos de E.I. y en ninguno de R.F.R.; es interesante señalar que estos dos hallazgos por separado no muestran significancia. Ecocardiográficamente la presencia de vegetaciones se documentó en el 70.00% de los cursos de E.I. y en ninguno de R.F.R. Otros exámenes de laboratorio se observan en la tabla 8 y 9.

## RESULTADOS

TABLA 6

### VARIABLES INCLUIDAS EN LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS

	R.F.R.	E.I.	P < 0.05 (*)
Corea	7.3%	2.27%	N.S.
Eritema marginado	00.00%	00.00%	N.S.
Manchas de Roth	00.00%	15.90%	N.S.
Carditis	78.04%	18.18%	*
Artritis	41.46%	9.09%	*
Artralgias	75.60%	38.63%	*
Nódulos de Osler	00.00%	00.00%	N.S.

## RESULTADOS

TABLA 7

### VARIABLES NO INCLUIDAS EN LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS

	R.F.R.	E.I.	P<0.05 (*)
Sexo M/F	17/24	29/15	N.S.
Edad	13.39	35.59	*
Fiebre	82.92%	100.00%	N.S.
Púrpura vascular	2.43%	11.36%	N.S.
Esplenomegalia	2.43%	18.18%	N.S.
Dolor bajo de espalda	00.00%	6.81%	N.S.
Hipocratismo digital	00.00%	20.45%	*
Mialgias	7.31%	40.90%	*

## RESULTADOS

TABLA 8

### VARIABLES INCLUIDAS EN LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS

	R.F.R.	E.I.	P<0.05 (*)
Hemoglobina <12 mg/dl	41.46%	50.00%	N.S.
PCR +	88.23%	87.09%	N.S.
VSG >10 mm Hr	89.18%	70.09%	N.S.
LEUCOCITOS >10 000	65.69%	78.57%	N.S.
P-R >0.21 seg	68.96%	31.85%	N.S.
Hemocultivos >2+	00.00%	66.66%	*
AELD > 1:160*	91.66%	8.33%	*
Ecocardiografia	00.00%	70.00%	*

## RESULTADOS

TABLA 9

VARIABLES NO INCLUIDAS EN LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS.

	R.F.R.	E.I.	P<0.05 (*)
Éuglobulinas >2.5 u/dl	86.66%	90.90%	N.S.
Gamaglobulinas >10 mg/dl	81.25%	42.85%	N.S.
Factor Reumatoide	5.55%	51.85%	*
CH50 < 80 UI	18.75%	64.00%	*
Sedimentos Urinarios	00.00%	34.21%	*
Proteinuria/Hematuria			



## RESULTADOS

TABLA 11

DECADA	NO CASOS	PORCENTAJE
1	42	50.00%
2	13	15.40%
3	10	11.90%
4	11	13.09%
5	4	4.70%
6	4	4.70%

## RESULTADOS

### PROFILAXIS Y FACTORES PREDISPONENTES ASOCIADOS.

Del grupo de R.F.R. sólo en 25 de los pacientes hubo información sobre profilaxis; en 6 se obtuvo cumplimiento del esquema (24%) con respecto a E.I. la información se obtuvo de 21 pacientes de los cuales 7 (33.33%) tuvieron profilaxis previo a el cuadro patológico.

La búsqueda de factores predisponentes asociado tanto en R.F.R. como en E.I. permitió reconocerlo en 16/22 (72.72%) y en 14/40 (42.5%) los cuadros infecciosos de vías aéreas superiores (faringoamigdalitis) fueron los más frecuentes en el grupo de R.F.R.

		R.F.R.		E.I.	
PROFILAXIS	+	6/25	24%	7/21	33.33%
	-	19/25	76%	14/21	66.66%
FACTOR	+	16/22	72%	17/40	42.50%
PREDISPONENTE	-	6/22	27.27%	23/40	57.50%

## DISCUSION:

El diagnóstico diferencial entre R.F.R. y E.I. es un problema frecuente en nuestro medio; sobre todo en los pacientes con valvulopatía reumática previa. Considerando que el cuadro clínico de ambas entidades tienen manifestaciones clínicas y serológicas similares es importante definir parámetros que auxilien en el diagnóstico.

El compromiso cardiovascular es el punto central en el cuadro clínico de ambas entidades; la disfunción valvular con los trastornos hemodinámicos secundarios pueden ser muy importantes. Tanto en R.F.R. como en E.I. la presentación de nuevos soplos o modificación de los ya existentes es un hecho reconocido y cuando estos datos se acompañan de derrame pericárdico la traducción clínica indicaría en el caso de R.F.R. mayor compromiso inflamatorio mientras que en E.I. la posibilidad de infección por *S. aureus* debe de considerarse.

(10)

Desde el punto de vista electrocardiográfico en ambas entidades el alargamiento del intervalo P-R se pueda presentar, en R.F.R. apoyaría al compromiso miocárdico; en E.I. podría explicarse por la formación de un absceso perivascular (9,10,12).

Considerando además de que el estudio bacteriológico y ecocardiográfico pueden no ser diagnósticos proporción que va del 20 al 50% de los casos la dificultad para diferenciar entre estas dos entidades se hace mayor. (11,13)

Por otro lado las manifestaciones músculoesqueléticas que se han reportado en E.I. (artralgias, mialgias y artritis) pueden no diferenciarse de las consideradas como elementos de diagnóstico en R.F.R. de acuerdo a los criterios modificados de Jones: nuestros resultados mostraron significancia de las manifestaciones articulares para R.F.R. (16,17)

Serológicamente se han comparado reactantes de fase aguda, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones asociadas a respuesta inmune y de otros exámenes rutinarios. En ellos se ha reportado como de valor diagnóstico la presencia de factor reumatoide (F.R.) de tipo IgM, hipocomplementemia, elevación de sedimentación globular y alteraciones en el sedimento urinario (proteinuria) en el caso de E.I. (14)

En relación a R.F.R. su comportamiento es de proceso inflamatorio manifestado por elevación de la sedimentación

globular, PCR, hipergamaglobulinemia y leucocitosis con neutrofilia; alteraciones que no marcan en la mayoría de casos diferencia con lo que se observa en E.I. La elevación de AELD es más importante en el grupo de fiebre reumática sin embargo en el trabajo publicado por Maas y Reyes no resultó de significancia estadística.

Desde el punto de vista clínico de valor diagnóstico para R.F.R. resultó la presencia de carditis, artralgias y artritis. En el caso de carditis el análisis por separado de frote pericárdico y galope traduce la mayor afección cardiovascular (pancarditis) en este grupo. Referente a las manifestaciones articulares si bien resultan con significancia estadística es importante observar que en la mayoría de los casos el patron de su presentación puede ser migratorio en las dos entidades. Para E.I. la presencia de mialgias e hipocratismo digital resultan de valor diagnóstico; en este punto nuestro resultado concerniente a la presencia de hipocratismo digital está acorde con lo reportado a la literatura (16,17); señalándolo como un dato clínico de mucha utilidad cuando se presenta. La presencia de corea se documento en un caso de E.I. sin encontrar explicación para esta manifestación.

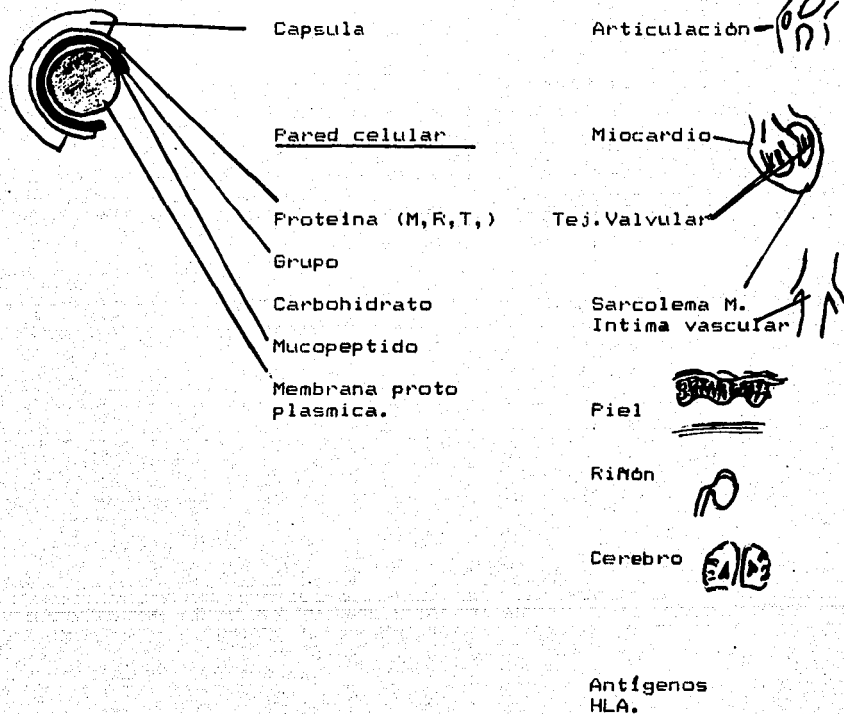
En el laboratorio como era esperado la positividad de hemocultivos se presentó en E.I., sin embargo 44% de los casos tuvieron cultivo negativo atribuido en la mayor parte de estos al uso de antibióticos de manera empírica. Ecocardiograficamente en 70% de los casos se tuvieron datos que apoyaran el diagnóstico de endocarditis porcentaje que no muestra diferencia con lo reportado en otros estudios. A diferencia de otros reportes la determinación de AELD mostró significancia estadística. Otros parámetros inmunológicos como el factor reumatoide y complemento (CH50) confirmaron su utilidad diagnóstica, en relación con la determinación de complemento encontramos significancia estadística a diferencia de otros estudios donde solo se señala como alteración "frecuente".

El estudio del sedimento urinario mostró que la asociación de proteinuria y hematuria microscópica puede ser de mucha utilidad para el diagnóstico de E.I., es interesante que la evaluación por separado de estas dos alteraciones no muestran significancia estadística, dichas manifestaciones se asocian a la glomerulonefritis por complejos inmunes.

En resumen de acuerdo a nuestros resultados y acordes con los reportes de la literatura las variables asociadas con significancia estadística en el caso de E.I. son :

hemocultivos positivos, factor reumatoide positivo, complemento bajo (CH50), ecocardiografía; nosotros encontramos que la presencia de mialgias, hipocratismo digital y alteraciones en el sedimento urinario (proteinuria y hematuria) son de valor diagnóstico con significancia estadística. En relación a R.F.R. la presencia de carditis y artritis no muestra diferencia a lo previamente reportado, nuestro estudio demuestra que la asociación de artralgiyas y elevación de AELO tienen valor diagnóstico con significancia estadística.

Tejidos de reactivación cruzada con el estreptococo.





## Biografía

- 1.- Shoumo Bhattacharya and Raj Tandon International Journal of Cardiology 12 (1986): 285-294
- 2.- Committee Report. Circulation Vol. XXXII. October 1965: 664-668
- 3.- Edward L. Kaplan and Milton Markowitz. International Journal of Cardiology Vol. 21 1988: 3-10
- 4.- Patricia Ferrieri M.D. AJDC Vol.141 Julio 1987: 725-727
- 5.- J.George Veasy, M.D. Susan E. Wiedmeier, M.D. Garth Orsmand M.D.; Herbert D. Ruttenberg.  
The New England J. of Medicine. Vol. 316 Feb.19 Nu.8.1987
- 6.- Don M. Hosier, M.D., Josepha M. Craenen. M.D., Douglas W. Teske. AJDC. Vol. 141 Julio 1987: 730-733
- 7.- Jones B. Zabriske M.D., circulation Vol. 71. No.6. June 1985: 1077-1085
- 8.- Sudhir Gupta and Normantalal. Immunology of Rheum. Diseases. Pag. 327- 1985.
- 9.- J. Willis Hurst. Robert C. Shlant. Septima Edicion. Cap. 63 Pag. 1230-1252 1990.
- 10.-Paul E. Hermans M.D. Mayo Clin. Proc. 57: 15-21 1982
- 11.-Ramón Reyes Bribiesca. Pedro A. Reyes. Arch. Instituto Nacional de Cardiología Mex. Vol. 59: 287-292. 1989

- 12.- Cheryl L. Reid. M.D. Anthony M. Chandraratna. M.D.  
M.R.C.F. Shahburin H. Rahimtoola. M.D. F.R.C.F. Current  
Problems in Cardiology Vol. X Num. 1 1985. pag. 3-51
- 13.- Antonio Zghaib Abad; Carlos Zanoiani Tura. Gustavo San-  
chez Torres. Arch. Inst. Cardiol. Mex. Vol., 51:249-258  
1981.
- 14.- Mónica Maas Enriquez; Pedro A. Reyes. Arch. Inst.  
Cardiol. Mex. Vol. 54: 153-158. 1984
- 15.- C. Fordham Von Reyn, M.D.; Barry S. Levy M.D., M.F.H.,  
Robert D. Arbeit. M.D. Annals of Internal Medicine  
Vol. 94 (parte 1) 505-518
- 16.- C.E. Cherubin, M.D., H.C. Neu. M.D. The American Journal  
of Medicine Vol. 51 Julio 1971. 83-96
- 17.- Melvin A. Churchill Jr. M.D. Joseph E. Geraci: M.D.;  
F.A.C.P. Gene G. Hunder. Annals of. Internal. Medicine  
87. 1977. 754-759.