

Anales de Medicina y Cirugía

PUBLICADOS BAJO LA DIRECCIÓN DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

AÑO XXII - II ÉPOCA

DICIEMBRE, 1946

VOL. XX - Núm. 18

O R I G I N A L E S

Real Academia de Medicina de Barcelona

NUESTRA APORTACION AL ESTUDIO TERAPÉUTICO DE LAS ENDOCARDITIS «LENTAS» POR LA PENICILINA. CRÍTICA DE LA CASUÍSTICA PERSONAL (*)

Dr. L. TRÍAS DE BES

Médico-Director del Hospital Municipal de Infecciosos de Barcelona

El problema terapéutico de las endocarditis sépticas «lentas», uno de los más inquietantes de la Medicina por los reiterados fracasos en que constantemente se ha visto sumido, hasta el extremo de afirmarse prácticamente la incurabilidad del proceso, se nos ofrece actualmente con más esperanzadoras perspectivas desde que la penicilina ha probado su *virtualidad* en el expresado tratamiento.

En realidad, es aun reciente la adjudicación de este mérito al famoso antibiótico, y, a decir verdad, no aparecen todavía bien definidas las normas formalmente «ejecutivas» del medicamento frente al grave proceso aludido.

A fines del año 1944, cuando la penicilina gozaba ya de un bien merecido prestigio dentro de la terapéutica antiinfecciosa, se la consideraba, sin embargo, inoperante en el tratamiento de las endocarditis bacterianas «lentas». Éste era, por lo menos, el criterio oficial del Medical Research Council en esta fecha.

El primer trabajo publicado por Loewe (1) y sus colaboradores, precisamente en esta época, evocaba ya sugestivas posibilidades terapéuticas con el empleo de la penicilina, bien que los favorables resultados obtenidos en sus siete casos expuestos no pudieran estimarse como definitivos dada la brevedad del obligado período de observación. De hecho, es con el importante trabajo de Dawson y Hunter (2) publicado a principios del año 1945, con sus 17 curaciones clínicas sobre 20 casos de endocarditis bacterianas «lentas» tratados «a fondo» con penicilina, cuando aparecen taxativamente afirmadas las posibilidades terapéuticas de dicho medicamento en la enfermedad que nos ocupa.

A partir de este momento, la bibliografía médica anglosajona, especialmente norteamericana, ha sido pródiga en estadísticas de acentuado optimismo, pese a los términos variables y hasta contradictorios en que se han desenvuelto las normas de aplicación del tratamiento (uso de anticoagulantes y descrédito de los mismos, vía endovenosa gota a gota, vía intramuscular gota a gota, vía intramuscular discontinua, variabilidad de dosis, etc.).

Una nota de gran severidad probatoria de la eficacia del tratamiento en cuestión ha sido, ciertamente, llevada a cabo en Inglaterra por espacio de un año (de

(*) Conferencia pronunciada en la Real Academia de Medicina de Barcelona. Sesión científica pública del 27 de junio de 1946. Presidencia: Prof. Peyri.

marzo de 1945 a febrero de 1946) en 14 grandes centros hospitalarios de distintas capitales del Reino Unido. La labor de rigida comprobación clínica realizada por los indicados hospitales ha sido revisada y refundida en un trascendental *report* a cargo del profesor Ronald Christie (3) de reciente publicación.

El punto de vista de los clinicos ingleses es menos optimista que el norteamericano (81 curaciones clínicas entre los 147 casos estudiados), pero llega a conclusiones de un positivo interés práctico, tanto en lo que concierne a las dosis a emplear (500.000 unidades diarias como norma general y sostenidas por espacio de 28 días por término medio), así como en las formas de administración (preferentemente la vía intramuscular, ya sea en infusión permanente gota a gota, o por inyección discontinua cada tres horas).

Pero por encima de las relativas diferencias de criterio entre unas y otras escuelas se superpone el hecho cierto de la «curabilidad» de la endocarditis lenta en un elevado tanto por ciento de casos, liberando a este proceso de su pronóstico absolutamente letal.

En España, fuera de alguna referencia aislada, como en el caso de curación expuesto por Vega Díaz (4) y los menos favorables señalados por Andreu Urra (5) y Torres Gost (6), no han sido dadas a conocer estadísticas de suficiente contenido casuístico para emitir conclusiones valorables a este respecto.

Es por ello que nos hemos decidido a publicar nuestra casuística personal de «endocarditis lentas» tratadas por la penicilina, extraída de los trabajos generales que estamos llevando a cabo en la preparación de la Ponencia sobre «Endocarditis» que en su día expondremos en el II Congreso Nacional de Cardiología; entendiéndose que la cifra de 24 enfermos integrante de nuestra estadística merece ser tenida en cuenta aunque sólo sea para compulsar los resultados obtenidos aparte de otras posibles consideraciones.

Los 24 enfermos estudiados por nosotros lo han sido en su totalidad en el Hospital Municipal de Infecciosos y se distribuyen en 10 endocarditis bacteriémicas, con hemocultivo positivo para el *Strp. Viridans*, y 14 casos clínicamente considerados como «endocarditis lentas», confirmados gran parte de ellos por el documento necrópsico, y en las que no ha podido identificarse germen alguno responsable.

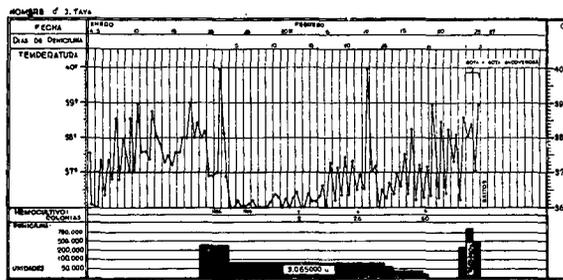
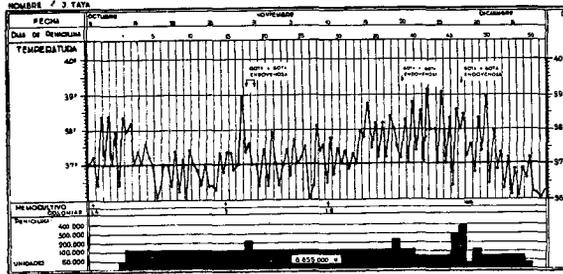
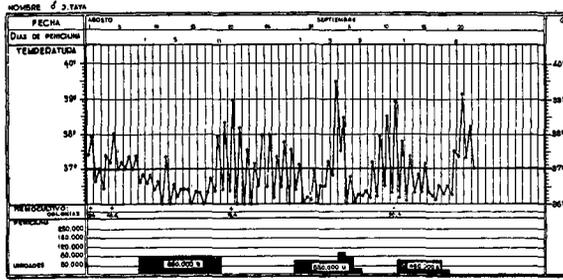
Hemos tratado sistemáticamente por la penicilina la totalidad de los casos bacteriémicos y las dos terceras partes (8 casos) de los no bacteriémicos, y digámoslo ya desde ahora que la respuesta al tratamiento ha sido radicalmente distinta en uno y otro grupo de enfermos, planteándose con ello un hecho clínico del mayor interés práctico y pródigo, a nuestro entender, en deducciones de vasto alcance.

Para fijar mejor los conceptos, expondremos separadamente ambos grupos de enfermos, enjuiciando por separado los resultados obtenidos:

Endocarditis lentas "Bacteriémicas"

CASO N.º 1

J. T., de treinta y seis años, con antecedentes de reumatismo articular agudo y afecto de insuficiencia aórtica consecutiva. Su sepsis lenta se inicia cinco meses antes de su ingreso en el Hospital Municipal de Infecciosos después de una amigdalitis intensa, seguida de astenia progresiva y fiebre persistente. Hemocultivo positivo para el Strp. Viridans. Por exploración se apreciaba: manchas purpúricas, nódulos en extremidades, una en vidrio de reloj, hepatoesplenomegalia. Tratado con penicilina en diversas etapas con negativizaciones fugaces, según se desprende del examen de la gráfica. Muere con un cuadro de edema agudo de pulmón, estando sometido a la infusión venosa gota a gota. Es posible que el accidente final fuera, en parte, desencadenado por el aporte líquido excesivo de la infusión penicilínica. Se trata, no obstante, de un caso poco sensible a la acción de la penicilina.



Caso n.º 1 Gráfica de temperaturas de J. T.

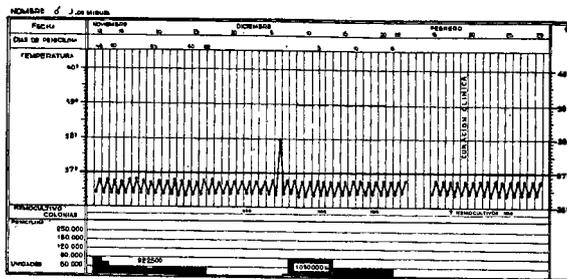
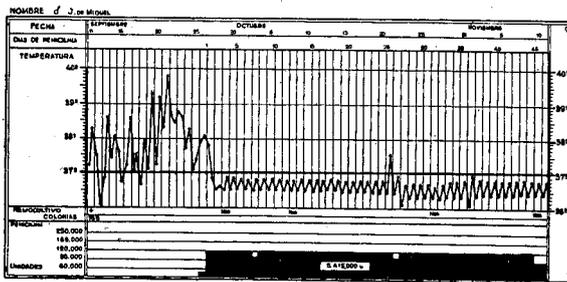
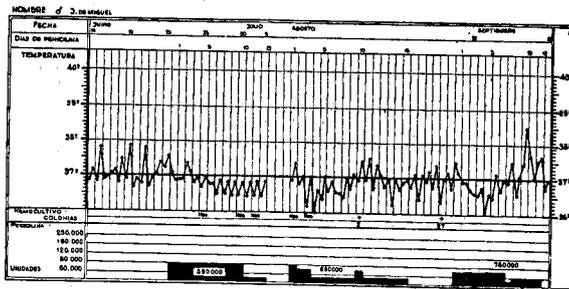
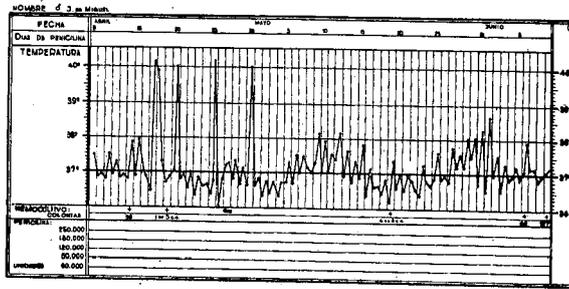
CASO N.º 2

J. de M., de treinta y cinco años, soltero. En sus antecedentes patológicos se señala un primer y único brote de reumatismo poliarticular agudo a los once años, con lesión mitral consecutiva (insuficiencia).

El proceso actual se inicia siete meses antes de su ingreso en el hospital, con febrícula persistente, astenia y manifestaciones reumatoideas erráticas. Amigdalitis precedente al indicado cuadro. Amigdalectomía en pleno proceso febril que no modifica el curso clínico.

Ingresó en el hospital con fiebre elevada, soplo sistólico en punta en chorro de vapor. Extrasístoles. Bazo no palpable. Uña en vidrio de reloj. Hemocultivo positivo para el *Strp. viridans* (38 col. por c. c. de sangre).

El tratamiento se inició con sulfamidas (Irgafen) asociadas a la piroterapia (vacuna antilítica endovenosa) obteniéndose una negativización pasajera del hemocultivo. Se reproduce la bacteriemia con franco empeoramiento del estado general. Se plantea un tratamiento por la penicilina a dosis variables impuestas por la escasez del medicamento. Un tratamiento sostenido por espacio de un mes y medio a la dosis de 120.000 U. diarias consigue negativizar definitivamente el hemocultivo determinando la curación clínica del enfermo, que todavía se mantiene a los ocho meses de haber cesado en la administración de la penicilina. Actualmente el paciente se ha reintegrado a su vida normal.



Caso n.º 2 Gráfica de temperaturas de J. de M.

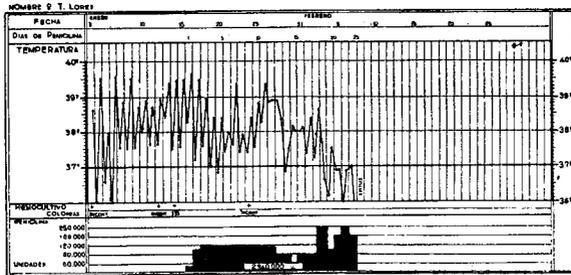
CASO N.º 3

T. L. Enferma de treinta y ocho años, casada. En sus antecedentes figuran anginas de repetición, escarlatina y sarampión en la infancia. Un año antes de la iniciación de la endocarditis se le practica una prótesis dentaria extensa. Dos meses antes sufrió asimismo un legrado uterino por aborto.

La enfermedad se inicia tres meses antes de su ingreso en el hospital con fiebre discreta, astenia muy acentuada y manifestaciones reumatoideas difusas. Uñas en vidrio de reloj, bazo e hígado palpables. Cuadro tóxiinfeccioso general muy manifiesto. Por auscultación se aprecia un redoble y soplo presistólicos intensos en foco de punta. Estertores de estasis en bases pulmonares.

Hemocultivo positivo con incontables colonias de *Strp. viridans*.

Se instituye un tratamiento penicilínico por vía intramuscular que no consigue negativizar el hemocultivo. Infusión venosa gota a gota a dosis elevadas que no puede impedir la muerte de la enferma en pleno cuadro de insuficiencia renal.



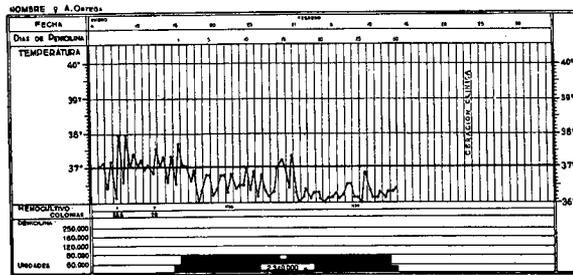
Caso n.º 3 Gráfica de temperatura de T. L.

CASO N.º 4

A. O. Enferma de treinta y nueve años, casada. Ingresa en el hospital sin antecedentes patológicos de interés. Manifiesta que su proceso se inició tres meses antes con fiebre moderada, pérdida progresiva de peso y astenia. Manchas dolorosas a la presión en los dedos de la mano izquierda.

Por exploración en el hospital se aprecia una esplenomegalia discretamente palpable, uñas en vidrio de reloj y una insuficiencia mitral manifiesta. Hígado rebasante dos dedos del borde costal. Hemocultivo positivo para el *Strp. viridans* con 33,6 col. por c. c. de sangre.

A los ocho días de su ingreso en el hospital se inicia el tratamiento por penicilina por vía intramuscular y a la dosis de 80.000 U. diarias mantenidas uniformemente por espacio de un mes. Negativización inmediata del hemocultivo y rápida mejoría del estado general de la enferma. Recuperación del apetito y del peso. A los 41 días de haber ingresado en el hospital es dada de alta enteramente restablecida de su sepsis endocardítica. A los seis meses de la terminación de su tratamiento la enferma mantiene el hemocultivo negativo y realiza su vida normal.



Caso n.º 4 Gráfica de temperatura de A. O.

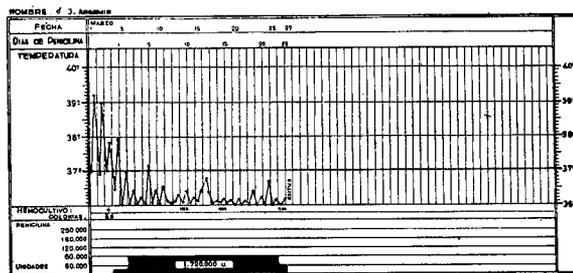
CASO N.º 5

J. A., de quince años. En su infancia sufre frecuentes amigdalitis que motivan una amigdalectomía practicada a los cuatro años. Lesión valvular consiguiente, cuya existencia fué identificada hace tres años. Caries dentaria tratada inmediatamente antes del proceso actual.

Cuatro meses antes se inicia el cuadro febril de aspecto tífico y precozmente grave. Muy pronto la fiebre se hace elevada y remitente. Disnea de posición. Una semana antes de su ingreso en el hospital aparecen nódulos de Osler.

A su ingreso se le comprueba una gran demacración, tinte anémico y ligeramente cianótico. Bazo no palpable. Hepatomegalia. Uñas en vidrio de reloj. La exploración cardíaca revela un doble soplo mitroaórtico, áspero y con gran desviación de punta a la izquierda. Hemocultivo por el Strp. Viridans positivo.

Se plantea un tratamiento por la penicilina a la dosis de 120.000 U. diarias por vía intramuscular, proseguido luego con dosis de 180.000 U. diarias por espacio de tres semanas y obteniéndose la inmediata negativización del hemocultivo juntamente con una absoluta remisión de la fiebre a cifras normales. A pesar de la indudable mejoría del cuadro propiamente séptico, el enfermo sufre una agravación del cuadro hemodinámico cardíaco, falleciendo en plena asistolia.



Caso n.º 5 Gráfica de temperatura de J. A.

CASO N.º 6

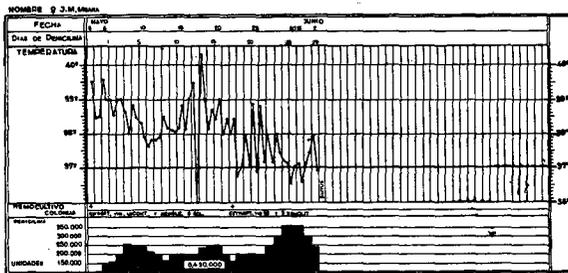
J. M. M. Enferma de veinticuatro años, soltera. Como único antecedente patológico figura un reumatismo poliarticular agudo con endocarditis mitral, en su infancia.

La enfermedad actual se inicia en diciembre de 1945, tras un flemon dentario seguido de extracción de la pieza infectada. A partir de este momento se instala una febrícula, con astenia progresiva y gran decaimiento. A fines de enero, aborto

provocado con maniobra de legrado, quedando definitivamente en cama desde este trauma genital, con grave cuadro septicémico que subsiste hasta el momento de su ingreso en el Hospital en 3 de mayo de 1946.

En dicha fecha se comprueba un intenso estado séptico con fiebre de grandes remitencias, bazo no palpable, uñas en vidrio de reloj, hematurias. La auscultación cardíaca revela la existencia de una insuficiencia mitral. El hemocultivo demuestra la existencia de una sepsis mixta por el *Strp viridans* (incontables colonias) y por *Strp hemolítico* (8 colonias por c. c.); revelando de este modo las dos probables infecciones focales que se señalan en sus antecedentes.

Planteado un intenso tratamiento por la penicilina, por vía intramuscular y a dosis diarias que en algunas ocasiones rebasaron las 360.000 U. diarias, la enferma consigue una leve atenuación del cuadro séptico general, aunque sin obtenerse una negativización de los hemocultivos cuyo número de colonias disminuye visiblemente. La enferma fallece al mes escaso de tratamiento como consecuencia de un síndrome cardio-renal.



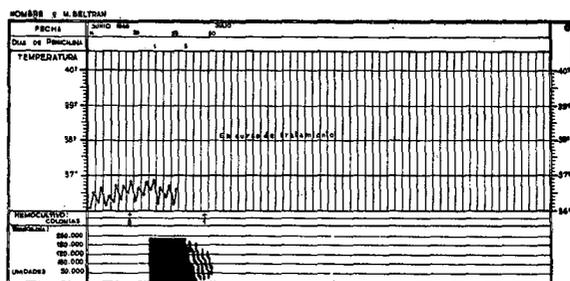
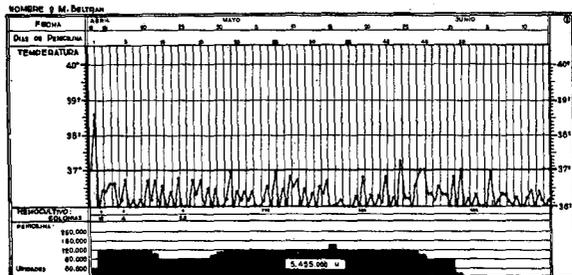
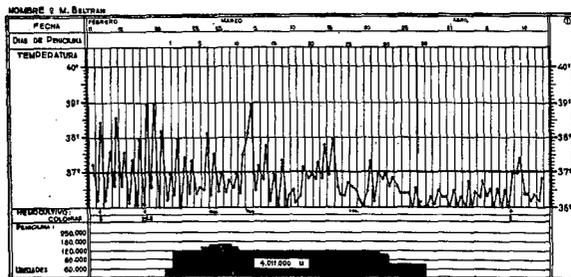
Caso n.º 6 Gráfica de temperatura de J. M. M.

CASO N.º 7

M. B. Enferma de treinta y un años, casada. Sin antecedentes reumáticos. Amigdalitis de repetición en la infancia. Hace cuatro años le fué diagnosticada una lesión valvular con ocasión de un embarazo.

La enfermedad actual se inicia cinco meses antes de su ingreso en el Hospital con astenia, anorexia, fiebre irregular y aparición de pequeños nódulos dolorosos en las puntas de los dedos. Por exploración se aprecia un estado de gran demacración, tinte pálido, disnea moderada, esplenomegalia palpable y uñas en vidrio de reloj. Practicado el hemocultivo resulta ser positivo para el *Strp. Viridans* con 3 colonias por c. c. de sangre, que asciende a 23,8 colonias al cabo de una semana.

Se instituye un tratamiento con penicilina por espacio de 34 días y con dosis diarias que oscilan entre las 120.000 y 160.000 U. por vía intramuscular, obteniéndose la inmediata negativización del hemocultivo y ostensible mejoramiento del estado general. Suspendido el tratamiento, vuelve a positivarse el hemocultivo a los 12 días (12 colonias). Se reanuda el tratamiento con dosis elevadas y sostenidas (véase gráfica), consiguiéndose muy tardíamente una nueva negativización del hemocultivo que sólo es accidental, puesto que a los 15 días se comprueba la reproducción de la bacteriemia (1 colonia por c.c.). Las pruebas de sensibilidad in vitro por la penicilina demuestran una penicilino-resistencia creciente de las cepas aisladas. Actualmente se practica una tercera serie penicilínica de gran intensidad (240.000 U. diarias), manteniéndose un excelente estado general de la enferma cuya recuperación somática es manifiesta.



Caso n.º 7 Grafica de temperaturas de M. B.

CASO N.º 8

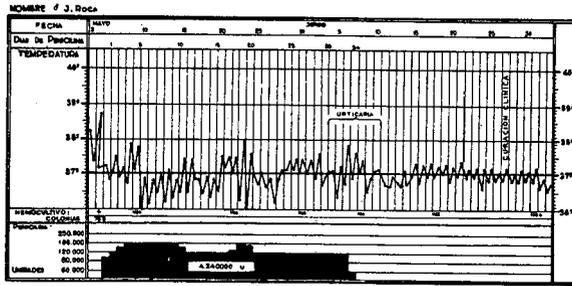
J. R., de treinta y ocho años. Casado. Profesor. Antecedente de reumatismo articular febril a los cinco años y recidivado a los veintisiete. No ha sufrido amigdalitis. Lesión valvular consecutiva a dicha reumatismo. Algunas prótesis dentarias.

La enfermedad actual se inicia cuatro meses antes de su ingreso en el Hospital con una amigdalitis aguda, febril, tras la cual se instala definitivamente un cuadro de malestar general, astenia y febrícula vespertina. Petequias en manos y microembolias digitales.

Ingresa en el Hospital con la sintomatología completa de una endocarditis "lenta". Uñas en vidrio de reloj. Bazo palpable. La auscultación cardíaca revela la existencia de una insuficiencia mitral.

El hemocultivo es positivo al *Strp. viridans* con 76'8 colonias por c.c. de sangre, identificadas a las 36 horas de practicada la siembra.

Se instituye un tratamiento por penicilina (véase gráfica) con dosis relativamente elevadas y oscilando en derredor de las 150.000 U. diarias, sostenidas durante un mes. Negativización inmediata de los hemocultivos que se mantiene hasta la fecha. El enfermo ha sido dado de alta en perfecto estado general, sin tratamiento alguno desde hace tres meses.



Caso n.º 8 Gráfica de temperatura de J. R.

CASO N.º 9

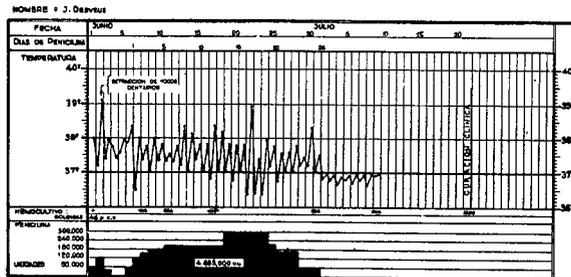
J. D., de cuarenta y siete años de edad. Casada. Antecedentes de reumatismo cardíaco que se remontan a los veinte años. Cardiopatía consecutiva, bien compensada hasta hace dos años en que se han producido algunas manifestaciones hiposistólicas. Arritmia completa. Mal estado dentario con abundantes prótesis.

Su endocarditis lenta se inicia seis meses antes de su ingreso en el Hospital coincidiendo con importantes intervenciones protésicas dentarias. En el momento de su ingreso, la enferma presenta un grave cuadro septicémico, con acentuada demacración, esplenomegalia, uñas en vidrio de reloj. Por auscultación se comprueba una insuficiencia mitral y arritmia completa. Electrocardiograma confirmativo.

El hemocultivo es positivo para el *Strep. viridans* con 46 colonias por c.c. de sangre.

Se realiza un tratamiento con penicilina a dosis francamente elevadas que oscilaron entre las 180.000 y 240.000 U. por espacio de 28 días. Negativización casi inmediata del hemocultivo y rápido mejoramiento del estado general. La fiebre persiste a pesar de la indudable recuperación física de la enferma. La automática desaparición de la hipertemia con el cese de la administración de penicilina sitúa este caso como una de las formas más bien raras de reacción térmica frente al antibiótico. Durante el tratamiento hubo que yugular un brote de insuficiencia cardíaca.

La enferma ha sido dada de alta hace dos meses, subsistiendo la negativización, libre de todo tratamiento.



Caso n.º 9 Gráfica de temperatura de J. D.

CASO N.º 10

M. G., de doce años. Ningún antecedente reumático ni infeccioso de interés. Desde el primer año inmediato a su nacimiento tiene diagnosticada una cardiopatía congénita. Hipospadias. Nunca amigdalitis. Desarrollo físico normal.

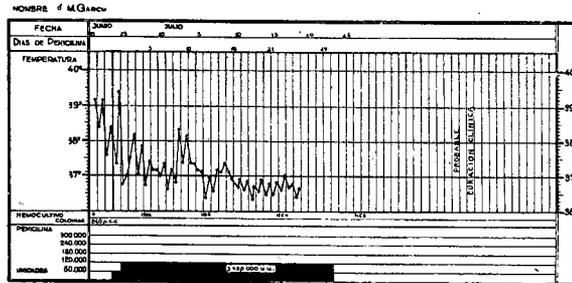
La enfermedad actual comienza hace tres meses con astenia, anorexia, pérdida progresiva de peso y fiebre que en las últimas semanas es muy elevada. Al ingresar en el hospital se le aprecian uñas en vidrio de reloj, bazo palpable, fiebre superior a los 39 y gran estado septicémico.

Por auscultación se comprueba un intenso soplo sistólico, de gran rudeza, a nivel del mango del esternón. No hay cianosis. Corazón globuloso en la exploración radiológica. Pedículo vascular pulsátil. Se diagnostica un ductus arteriosus permeable.

Hemocultivo intensamente positivo con 240 colonias por c.c.

Tratamiento penicilínico a la dosis de 120.000 U. diarias sostenido durante 29 días. Negativización inmediata y rápido mejoramiento del cuadro tóxico-infeccioso. El enfermito ha sido dado de alta, llevando un mes y medio sin tratamiento alguno y con los hemocultivos negativos.

Actualmente ha sido planteada en este enfermo la ligadura profiláctica del ductus arteriosus permeable.



Caso n.º 10 Gráfica de temperatura de M. G.

COMENTARIO DE LA PRECEDENTE CASUÍSTICA

Los diez casos precedentemente señalados, corresponden a otras tantas endocarditis lentas bacteriémicas comprobadas por el hemocultivo que ha sido positivo para el *Strp. viridans* en nueve de dichos casos y positivo para el *Strp. viridans* y para el hemofílico (sepsis mixta) en un caso.

Cuatro de dichos casos han terminado con la muerte, en cinco se ha obtenido la curación clínica y en un caso sigue el tratamiento a causa de las recaídas de la bacteriemia. Nuestra estadística de curaciones se remonta, pues, en este momento, al 50 por 100 de los casos, susceptible de mejor porcentaje si el caso en actual curso de tratamiento alcanza la curación definitiva que estimamos como muy probable.

Los tratamientos penicilínicos de nuestra estadística se han basado, por lo menos en los primeros casos tratados, sobre dosis evidentemente reducidas si nos atenemos a los resultados señalados en los trabajos norteamericanos sobre el particular. El excelente trabajo de conjunto de BLOOMFIELD y HALPERN (7) confirma plenamente la conveniencia de las dosis gigantes (500.000 U. diarias) que los ingleses aceptan igualmente en el «rapport» del Prof. CHRISTIE antes citado.

Los resultados decisivamente contundentes conseguidos en nuestra última serie de enfermos con dosis ciertamente más elevadas, aunque siempre inferiores a las preconizadas por los anglosajones, nos inducen igualmente a considerar estas dosis altas como prácticamente necesarias para el correcto tratamiento de las endocarditis bacterianas lentas con la penicilina. Nuestra observación n.º 4 tratada y cu-

rada con dosis sorprendentemente exiguas ha de estimarse como un hecho excepcional y de fortuna, ya que en estos casos (observaciones n.º 2 y 7) el empleo de dosis pequeñas determinó una penicilino-resistencia del germen, demostrable *in vitro* y claramente manifestada por la tenacidad del curso clínico en cuya yugulación terapéutica se han exigido dosis cada vez más elevadas y sostenidas.

Uno de los puntos todavía no precisados por los distintos autores que se han ocupado de tan sugestivo problema terapéutico es, sin duda alguna, el problema de la intensidad de las dosis diarias óptimas y el tiempo durante el cual debe proseguirse la terapéutica penicilínica hasta considerar el caso como curado. No existen, en realidad, unas normas uniformes a este respecto.

El previo tanteo de la sensibilidad *in vitro* para la penicilina del germen aislado en cada caso en particular, ha sido reiteradamente practicado por los autores norteamericanos sin resultados a nuestro juicio convincentes. Por nuestra parte, hemos llevado a cabo algunos intentos en tal sentido con conclusiones bastante discordes. Así, por ejemplo, el germen de nuestra observación n.º 4 demostró una escasa sensibilidad *in vitro* para la penicilina, siendo así que la curación de este caso se obtuvo con dosis incomprensiblemente pequeñas. Por contra, en el caso n.º 1, seguido de defunción, se aisló un *Strp. viridans* de manifiesta sensibilidad al antibiótico.

Que los resultados a que han llegado los anglosajones son igualmente contradictorios, lo prueba justamente el hecho de que aconsejen sistemáticamente de un modo apriorístico las dosis gigantes de 500.000 a 1.000.000 U. diarias sin tener en cuenta otras características esenciales del caso fuera de su bacteriemia positiva. A nuestro modo de ver, en la respuesta al tratamiento intervienen muy diversos factores a parte del estrictamente bacteriano y no es el menos importante el de la precocidad con que se emprenda la terapéutica penicilínica como consecuencia de un diagnóstico lo más precoz posible del caso clínico.

En la estimación del tiempo que debe mantenerse el tratamiento, existen igualmente legítimas dudas. El criterio de los autores ingleses, expresado en el tantas veces citado «rapport» de CHRISTIE emiten la cifra de 28 días como fórmula de promedio, cifra basada en la valoración de la casuística con resultado favorable. Desde luego, nuestra experiencia nos ha demostrado que el control del hemocultivo es el elemento básico de valoración efectiva del tratamiento y que en los casos rápidamente negativizados y sometidos a sistemático tratamiento a dosis elevadas de penicilina puede considerarse la fórmula inglesa como una acertada cifra de promedio de duración.

Ello es importante y muy a tener en cuenta, si se considera que para afirmar un criterio de curación no tienen valor decisivo muchos de los signos clínicos que en otra cualquiera infección permiten aquilatar con bastante seguridad las incidencias del curso clínico. Con ello nos referimos especialmente a la curva térmica, cuyas variaciones no guardan siempre un estrecho paralelismo con la realidad evolutiva del proceso bacteriano en tratamiento. En nuestras observaciones n.º 8 y 9 seguidas de curación clínica, no constituyó la curva térmica un buen signo de referencia clínica en lo que concierne a la valoración del curso favorable de la enfermedad. En ambos casos, la pronta, casi inmediata, negativización de los hemocultivos, permitió un amplio optimismo terapéutico que se fué afianzando en días subsiguientes con la progresiva mejoría general de los enfermos y persistente esterilización de la bacteriemia. Sin embargo, la curva térmica mantuvo caracteres absolutamente discordes con la ostensible mejoría del cuadro séptico general de uno y otro caso. En la observación n.º 9 bastó la interrupción del tratamiento penicilínico para iniciarse con carácter definitivo el cese de la fiebre. En la observación n.º 8, el cese de la febrícula no se produjo hasta quince días después del término del tratamiento. En la primera de dichas observaciones, nos parece evidente una particular reacción térmica a la terapéutica penicilínica; en la segunda se trata de una eventualidad que hemos visto señalada en el excelente trabajo de conjunto de Bloomfield, dos de cuyos casos se comportaron análogamente. Este autor americano cree pueda tratarse de una fiebre de absorción, consecutiva a la histólisis reparadora que tiene lugar en los focos endocárdicos en proceso de cicatrización.

A nuestro juicio, pues, la confirmación de la curabilidad de la endocarditis bacteriana lenta a través del tratamiento penicilínico se basa fundamentalmente

en la sagaz valoración de la peculiar sintomatología séptica y en su auténtica liquidación, expresada fundamentalmente por la persistente negativización de los hemocultivos y en la progresiva atenuación y definitiva desaparición de los signos toxiinfecciosos (recuperación del apetito, aumento de peso, mejoramiento del estado general, desaparición prouta de la esplenomegalia y de las microhematurias, y aunque sólo sea relativamente, en la remisión febril). Como norma general, consideramos el período medio de un mes de tratamiento a dosis elevadas, diarias, como el patrón terapéutico eficaz aplicable, en principio, a los casos rápidamente sensibles a la terapéutica penicilínica. Consideramos un grave error terapéutico las interrupciones prematuras de la terapéutica o su falta de sistematización en las dosis horarias.

Respecto a la vía de administración, no creemos que la vía intramuscular a dosis discontinuas, o por infusión permanente gota a gota, pueda ser superada en eficacia por la vía venosa, cuyos inconvenientes han sido ampliamente reconocidos por todos los autores y actualmente en pleno desuso. En nuestros enfermos hemos utilizado prácticamente siempre la vía intramuscular discontinua con los mejores resultados y en todos los casos con una perfecta tolerancia en la región inyectada.

En resumen, consignemos nuestro convencimiento de la curabilidad de la endocarditis bacteriana lenta, con germen circulante e identificable con el hemocultivo, coincidiendo con cuantos autores extranjeros, en especial anglosajones, se han ocupado de tan sugestivo problema. Es indudable que nuevos y esperanzadores horizontes se han abierto en el fatal pronóstico de la enfermedad.

Endocarditis lentas no bacteriémicas

El favorable pronóstico con que enjuiciamos las endocarditis bacterianas lentas desde el momento en que ha podido demostrarse la eficacia de la penicilina a los efectos del tratamiento, no podemos extenderlo a aquellas otras formas de endocarditis lentas en las que la identificación del germen causal se mantiene celosamente oculta. Se trata del importante grupo de endocarditis lentas, perfectamente definidas en el terreno clínico y en las que el hemocultivo es sistemáticamente negativo a despecho de las técnicas más depuradas y a pesar de la reiteración de las comprobaciones hemáticas en tal sentido.

En esta forma de endocarditis lenta, que desde este momento podemos calificar de abacteriana, o mejor aun abacteriémica, hemos intentado con igual entusiasmo y tenacidad el tratamiento penicilínico. Digamos ya desde ahora que los resultados han sido en todos los casos decepcionantes, dejándonos entrever con ello la posibilidad de que nos hallemos ante dos formas distintas de la misma entidad clínica, o tal vez ante dos procesos realmente diferentes. Esta idea, forjada a través de la tan opuesta respuesta a la terapéutica penicilínica en uno y otro caso, tiene para nosotros las mayores sugerencias, ya que otros hechos no menos importantes han venido a corroborar nuestros particulares puntos de vista.

Nuestra estadística hospitalaria se remonta en esta fecha a ocho casos de endocarditis lenta no bacteriémica tratados con penicilina; seguidos como ya se acaba de indicar de un fracaso terapéutico absoluto, en evidente contraste con los casos bacterianos antes expuestos a los efectos de su posible curación.

Para no fatigar al lector con una nueva casuística y evitar, asimismo, la demasiada extensión del presente estudio, expondremos solamente cuatro de los casos tratados, cuyas características, tanto clínicas como terapéuticas, pueden superponerse a los cuatro restantes casos que no reseñamos en aras a la brevedad.

CASO N.º 1

R. T., de cincuenta y ocho años. Casado. Industrial. Ingresa en el Hospital de Infecciosos en 9 de junio de 1945 con un cuadro clínico completo de endocarditis lenta cuya historia se remonta a nueve meses. No presenta otro antecedente que un reumatismo articular agudo a la edad de 12 años, no recidivado y sin haber dejado, según manifestación del enfermo, secuela valvular alguna.

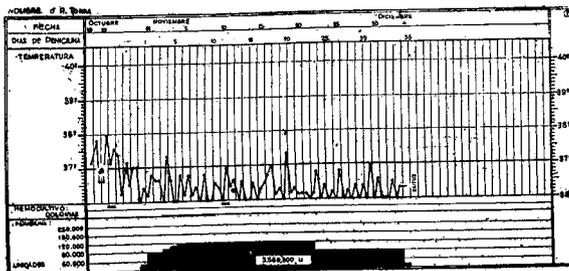
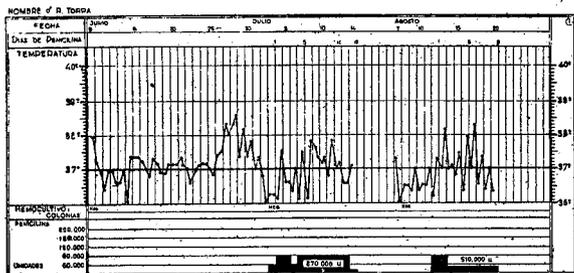
La enfermedad actual se inicia nueve meses antes, consecutivamente a la administración de unas vacunas anticatarrales preventivas que determinaron gran reacción febril. A partir de este momento se instala un cuadro febril persistente y astenia progresivas que obligan al enfermo a guardar definitivamente cama. Pérdida de peso muy acentuada. Hace unos cinco meses que el enfermo advierte pequeñas manifestaciones petequiales en punta de los dedos.

A su ingreso se aprecia demacración, esplenomegalia, dedos en palillo de tambor y existencia de una insuficiencia mitral en perfecta compensación hemodinámica. El enfermo consrva el apetito. Fuera del hospital el enfermo había presentado un ictus embólico.

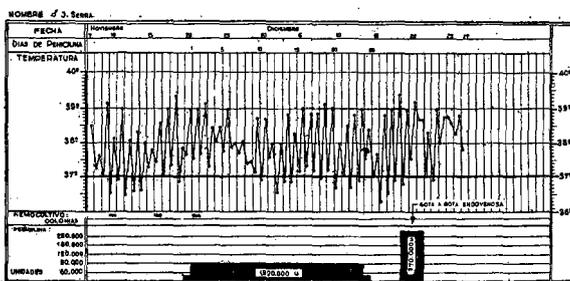
Se practica el hemocultivo con resultado totalmente negativo. Dicha comprobación se reitera varias veces infructuosamente. A pesar de ello y ante la evidencia del síndrome clínico "lento" se instituye un tratamiento por penicilina, en diversas etapas según se consigna en la presente gráfica.

El enfermo no acusa en ningún momento una mejoría de su cuadro general a despecho de la remisión febricular observada en determinadas fases del proceso.

Se produce la muerte en el domicilio del enfermo en pleno cuadro de insuficiencia cardio-renal.



Caso n.º 1 Gráfica de temperaturas de R. T.



Caso n.º 3 Gráfica de temperatura de J. S.

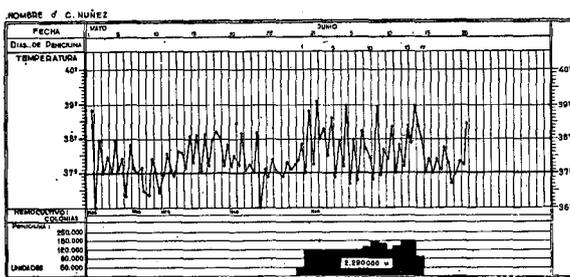
CASO N.º 4

C. N., de treinta y ocho años de edad. Casado. Profesión, chófer. Ingresó en el hospital en 1 de mayo de 1946. Registra en sus antecedentes frecuentes anginas desde la edad de diecinueve años. Reumatismo articular agudo a los veintiún años de forma recidivante. La enfermedad actual se inicia hace un mes y medio con cefaleas intensas seguidas de un ictus cerebral, estado comatoso durante cuatro días y trastornos de la visión. A los quince días se produce la recuperación del cuadro neurológico instalándose desde aquel momento un cuadro febril persistente, astenia y disnea de esfuerzo.

A su ingreso en el Hospital se comprueba una doble lesión mitro-aórtica, dedos en palillo de tambor, aspecto anémico, bazo claramente palpable y manifestaciones petequiales en extremidades inferiores.

Hemocultivo negativo. Reiterado seis veces con el mismo resultado.

Se instituye un tratamiento con penicilina (véase gráfica) que no modifica el cuadro clínico. El enfermo presenta edemas posturales, sin relación con signos de insuficiencia cardio-dinámica. Se suspende el tratamiento dada su infructuosidad, continuando el enfermo hospitalizado en esta fecha.



Caso n.º 4 Gráfica de temperatura de C. N.

COMENTARIO A LA CASUÍSTICA PRECEDENTE

Ya hemos dicho más arriba que nuestra casuística de endocarditis lentas, no bacteriémicas, tratadas con penicilina se remonta a ocho casos, sirviendo los casos precedentes de exponente del inevitable fracaso terapéutico del maravilloso antibiótico en la totalidad de los enfermos en que la bacteriemia no pudo demostrarse a través de los hemocultivos sistemática y reiteradamente practicados.

En algún caso parece producirse una remisión de la fiebre bajo la acción de la penicilina. Se trata, sin embargo, de una remisión eventual que en ningún caso se

acompaña de la progresiva atenuación y total desaparición del cuadro septicémico tan espectacularmente conseguido en las formas bacteriémicas sensibles clínicamente a la terapéutica penicilínica. El comportamiento ante la misma terapéutica de unas formas y otras, esto es, según sean o no bacteriémicas, nos parece tan manifiesto, que desde los primeros casos hemos sentido inclinado nuestro ánimo a admitir una probable dualidad nosológica dentro del concepto clínicamente genérico de «endocarditis lenta».

Durante el año que de una manera insistente hemos estudiado tan sugestivo problema, hemos visto afianzados más y más nuestros puntos de vista, a los cuales han llegado igualmente una escuela tan prestigiosa como es la del profesor JIMÉNEZ DÍEZ, obteniendo confirmaciones análogas a las nuestras. Esta importante escuela señala, a parte del hecho de la existencia o no de bacteriemia, un signo hemático de gran constancia diagnóstica cual es la *leucopenia* casi sistemática en las formas no bacteriémicas. Por nuestra parte, con nuestros colaboradores J. GRAS y A. FOZ, hemos dado a conocer (8) el distinto comportamiento del cuadro plasmático, según se trate de una u otra forma de endocarditis lenta. Las diferencias plasmáticas son tan manifiestas en ambos casos que uno u otro pueden considerarse como un elemento diagnóstico diferencial a favor de uno u otro tipo de endocarditis lenta. Nuestras comprobaciones sobre amplia casuística pueden resumirse en los siguientes términos: a) en el grupo no bacteriémico las alteraciones plasmáticas revisten acentuada intensidad, siendo la regla el hallazgo de Weltmanns alargados (9 y 10), Takatas intensamente positivos, formol y lactogelificaciones precoces, cifras de proteínas séricas elevadas (un caso de 109 gr. p. 1000), con gran desviación del índice y velocidades de sedimentación aceleradísimas, no siendo excepcionales los valores superiores a 100 milímetros en la primera hora. En el grupo bacteriémico, por el contrario — sin dejar de observarse alteraciones plasmáticas —, suelen ser habitualmente discretas, con hallazgos frecuentes de Weltmanns normales, Takatas negativos o subpositivos, formol y lactogelificaciones negativas o de discreta positividad, proteinemias con índice normal, o a lo sumo con aumento de globulinas que raramente llega a la inversión del cociente. La velocidad de sedimentación es, acaso, la reacción que menos diferencias acusa, a causa seguramente de los diversos factores que intervienen en dicho fenómeno, aparte del conocido papel del fibrinógeno.

Es todavía prematuro llegar a conclusiones tajantes sobre la efectiva existencia de dos procesos bien diferenciados. La relativa uniformidad del paradigma clínico del proceso que hemos convenido en denominar endocarditis lenta, ya sea o no bacteriémica, y su expresión histopatológica ciertamente análoga en tanto no se produzcan nuevos hallazgos diferenciales al socaire de las nuevas orientaciones que exponemos, no permiten, en este momento, conceptos taxativos a favor de aquella diferenciación nosológica. Existen, sin embargo, hechos suficientemente sugestivos (diferente respuesta a la penicilina, existencia de leucopenia casi sistemática en las formas no bacteriémicas y distinto comportamiento del cuadro plasmático) para que las investigaciones en tal sentido sean proseguidas con todo interés. El hallazgo del ignoto germen o gérmenes causantes de la forma «lenta» no bacteriémica, han de constituir el elemento clave para la solución de tan sugestivo problema en el que se esconde posiblemente una etiología por virus.

De momento, consigamos que el criterio unicista, bacteriano, defendido por LIBMAN para ambas formas de endocarditis, considerando a las formas con bacteriemia negativa como «lentas» efectivamente bacterianas, pero en fase de «bacteria free stage» (período libre de bacterias), no puede satisfacer de ningún modo a los que, de un modo sistemático, hemos seguido tan acuciante problema y hemos podido comprobar que los hemocultivos son constantemente negativos en las formas no bacteriémicas y, por el contrario, reiteradamente positivos en las formas bacteriémicas, en tanto no se produce la negativización terapéutica por la penicilina. Idéntico escepticismo hemos de mantener respecto de la precedencia reumática en función etiopatogénica del proceso, antiguo concepto emitido por CLAWSON y BELL y todavía grato a algunos espíritus, pero que no puede resistir una crítica medianamente severa en el estado actual de nuestros conocimientos por lo que se refiere a las formas bacteriémicas.

Cualquiera que sea la posición adoptada, es forzoso reconocer que el problema

etiológico y patogénico de la endocarditis «lenta», mantenido durante años sobre bases incommovibles, en gran parte impuestas por la uniforme rigidez del cuadro clínico inasequible a todo tratamiento, ha experimentado actualmente una profunda conmoción ante este sorprendente reactivo terapéutico representado por la penicilina y su distinta respuesta dentro del mismo proceso considerado como entidad clínica.

La revisión del problema está en marcha y son, ciertamente, muy amplias las perspectivas que se ofrecen en tal sentido.

BIBLIOGRAFIA

1. LOEWE I., ROSENBLAT Ph., RUSSELL M., GREENE H. — «Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis». *Penicillin*. número 10, 1944.
2. DAWSON H. M., and HUNTER Th. — «Treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin». *The Jour, Amer. Med. Ass.* 20 enero 1945.
3. CHRISTIE Ronald. V. — «Penicillin in subacute bacterial endocarditis». *British Medical Journal*. 16 de marzo de 1946.
4. VEGA DÍAZ F. — Comunicación a las Jornadas Médicas de Sevilla. Mayo de 1945.
5. ANDREU URRÁ, J. y GONZÁLEZ MARQUEZ, J. — «Dos casos de endocarditis lenta tratados con penicilina». *Hispalis Médica*. Enero de 1945.
6. TORRES GOST, J. — Comunicación a la Academia Médico Quirúrgica. Madrid 1945.
7. BLOOMFIELD, A. L. and HALPERN, R. M. — «The Penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis». *The Journ. Amer. Med. Ass.* 22 de diciembre de 1945.
8. L. TRÍAS DE BES, J. GRAS y A. FOZ. — «Estudio diferencial entre las endocarditis «lentas» bacteriémicas y las no bacteriémicas. I. Las alteraciones plasmáticas». *Rev. Clin. Esp.* 15 julio de 1946.