

# LA ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA. REVISIÓN DEL TRATAMIENTO Y DEL CRITERIO DIAGNÓSTICO

Dr. CHARLES K. FIEDBERG

Del Servicio Médico del "Mount Sinai Hospital", Nueva York, N. Y.

LA endocarditis bacteriana subaguda se ha convertido hoy día en la afección cardíaca con más facilidades de curación, lo que señala la importancia de que el clínico la reconozca y seguidamente disponga su tratamiento. La facilidad y la relativa economía de la administración de penicilina y de otros antibióticos, como aureomicina, cloramfenicol y terramicina, son factores que permiten teóricamente la curación biológica del 95 % de los casos de endocarditis bacteriana subaguda. Sin embargo, en la práctica, hay señalada diferencia entre este porcentaje posible y el verdadero.

Se acepta generalmente que la curación espontánea o el alivio de la endocarditis bacteriana antes del conocimiento de los agentes quimioterápicos era de tal rareza que se presentaban gran número de estadísticas sin un solo caso curado. LIBMAN habló de 4 curaciones en sus 150 historias, lo que equivale a un 2,7 %. Después, las sulfamidas demostraron su valor en el tratamiento de las endocarditis bacterianas, pero únicamente se consiguió una cifra de curación del 4,9 %. Las dosis masivas permitieron mejor perspectiva, pero el método, con sus peligros, se descartó decisivamente con la obtención de la penicilina.

Después de 2 años de experiencia con la penicilina por 6 investigadores, se apreció la curación de 107 casos de endocarditis bacteriana en un grupo de 131, lo que representa una proporción del 81,7 %. Las estadísticas más modernas, desgraciadamente, no han ratificado estos excelentes puntos de vista tan optimistas; no sólo han persistido muchos casos resistentes a la infección, sino que bastantes han sucumbido a las complicaciones poco después de la eliminación aparente de las lesiones por el antibiótico.

## Material

La base del presente estudio es una serie de 148 casos, sin seleccionar,

de endocarditis bacteriana subaguda, desde el advenimiento de la penicilina en 1944 hasta junio de 1949; los pacientes que han sobrevivido se han podido observar entre 1 y 6 años.

Se han incluido en el estudio, los casos tratados con pequeñas dosis de penicilina en los primeros tiempos del empleo de este antibiótico, los enfermos en estado avanzado de la evolución de la enfermedad, los que presentaban resistencia a la medicación, y aquellos en quienes, sin diagnóstico clínico por el hemocultivo, se verificó la identidad a la autopsia; la inclusión de estos casos desfavorables tiende a disminuir la frecuencia de las curaciones. El término "curación" significa para nosotros la desaparición de los síntomas y la de la infección bacteriana; no consideramos estadísticamente curado al enfermo que en apariencia dominó la infección, pero cuya complicación de la enfermedad resultó a la larga fatal.

### Resultados

*Proporción de curaciones.* — En los 148 casos que forman esta serie se consideraron curados 98 casos, desde los puntos de vista clínico y bacteriológico, lo que significa un porcentaje del 66,2 %. La proporción sería algo más favorable si no se hubieran incluido los primeros casos tratados.

*Edad.* — Un tercio de los casos comprende sujetos con menos de 30 años, dentro de cuyo grupo se encuentra el porcentaje superior de curaciones (82 %). Sin embargo, no puede hablarse de aumento progresivo de la mortalidad con los años sucesivamente más avanzados; han ocurrido curaciones en individuos de más de 70 años. Es posible que en la mortalidad de los individuos de más de 40 años influyan otros factores que serán ahora expuestos.

*Duración de la enfermedad antes del tratamiento.* — La duración de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento adecuado parece representar un importante factor en la evolución sucesiva. La totalidad de los 9 pacientes que fueron tratados en el término de las dos semanas en que aparecieron los primeros síntomas, curaron sin excepción. Si el tratamiento se demora más de dos meses resulta una reducción considerable en las cifras correspondientes al éxito favorable del tratamiento.

*Sensibilidad al agente causal.* — En más de las tres cuartas partes de los 105 casos en los que se determinó la sensibilidad de los microorganismos causales a la penicilina, se encontró ser entre 0,01 y 0,1 de unidad por c.c., es decir, como entre la mitad y cinco veces la resistencia de los *St. aureus* tomados como tipo. En el grupo de casos motivados por microorganismos sensibles, la proporción de curaciones fué elevada (84 %). En los 6 casos debidos a microorganismos muy resistentes (es decir, que

requerían más de 1 unidad de penicilina por c. c. in vitro) no se registró ninguna curación.

*Influencia del estado de los hemocultivos.* — Se notó una diferencia notable en la proporción de curaciones entre el grupo con cultivos positivos y aquellos con cultivos de la sangre persistentemente negativos. Del primero, sobrevivió el 77,2 %; del segundo, sólo el 38,5 %. En algunos casos, la ausencia de cultivos positivos motivó diagnósticos erróneos, con la consiguiente impropiedad en el tratamiento sucesivo; en otros fué motivo de demoras, así como de dificultades, para precisar el tipo de antibióticos requerido y la conveniente dosificación del mismo.

*Errores de orden diagnóstico.* — Además de los 2 casos en los que se descartó el diagnóstico de endocarditis bacteriana subaguda a causa de hemocultivos persistentemente negativos, se registraron otros 6 en los que no se sospechó y sólo se descubrió a la autopsia; en estos últimos casos no se habían tomado hemocultivos.

#### **Análisis de los casos fatales**

*Causas de mortalidad.* — La insuficiencia cardíaca se interpretó como causa de muerte en 29 de los pacientes que sucumbieron; la embolia cerebral en 13; la uremia en 6; y la infección persistente en otros 6. En 7 de los casos de asistolia, en 3 de los de embolia y en 5 de uremia se apreciaron factores múltiples en la evolución fatal. La infección persistente, como hemos dicho, fué interpretada como la causa real de la muerte en 6 ocasiones, pero estaba presente en casi todos aquellos en quienes la muerte se atribuyó a la asistolia, a la embolia o a la uremia.

*Impropiedad del tratamiento.* — Todas las causas fundamentales de muerte significan complicaciones de la endocarditis bacteriana que evolucionan sólo después de varios períodos de infección no dominada. El tratamiento rápido y apropiado de la infección debería dominar, por lo tanto, el curso de estas complicaciones fatales, puesto que hoy día los antibióticos de que disponemos permiten teóricamente esterilizar al agente bacteriano causal, por lo menos en el 95 % de los casos. Los fracasos terapéuticos y, por tanto, los casos fatales deben achacarse a la deficiencia del tratamiento. En efecto, al analizar los 42 fracasos terapéuticos actuales en tanto que en los 21 restantes, se puede atribuir la falta de resultados a la tardanza en instituir la terapéutica.

#### **Nuevos criterios diagnósticos**

Las observaciones anteriores y especialmente el análisis de los casos

fatales indica la necesidad imperiosa de llegar a un diagnóstico más precoz y preciso. Las muertes atribuidas a la exagerada resistencia del agente causal se van eliminando gradualmente con el empleo de dosis masivas de penicilina, reforzada si es preciso con la carinamida, con la combinación de la penicilina con otros antibióticos, o con el empleo de otros antibióticos exclusivamente. Por otra parte, los casos fatales debidos a la demora en la administración de la terapia conveniente, se pueden eliminar sólo con el diagnóstico precoz, el cual, a su vez, exige una modificación del criterio diagnóstico.

Antes del descubrimiento de un agente terapéutico eficaz contra la endocarditis bacteriana ya parecía deseable insistir en un criterio diagnóstico estricto para eliminar falsas declaraciones de curación en casos no probados. Los puntos entonces exigidos se concretan en: (1) fiebre persistente; (2) lesión cardíaca (valvular o congénita) o aneurisma arteriovenoso, puestos de manifiesto por los soplos o ruidos orgánicos; (3) embolias y lesiones vasculares (en especial las embolias de las grandes arterias), petequias con centro sin color y nódulos de Osler; (4) hemocultivos positivos.

Se reconoce en la actualidad que algunos de estos fenómenos están relativamente presentes en un momento adelantado de la evolución de la enfermedad. Dos de los hechos clínicos enumerados, el hemocultivo y las embolias, al no hallarlos en evidencia, significan la dilación del tratamiento en considerable número de casos. La embolia ocurre con frecuencia en el período avanzado de la afección, de modo que la necrosis valvular intensa, el aneurisma micótico, la pericarditis supurante, la asistolia, y la insuficiencia renal, pueden ocurrir en forma irreversible en el momento en que aquélla se reconoce. Estas complicaciones y la embolia cerebral suelen ser fatales no obstante la terapia antibiótica enérgica.

La demora en el diagnóstico y el tratamiento hasta que se haya obtenido un hemocultivo positivo ha sido la causa de sinnúmero de fracasos terapéuticos. Se sabe en la actualidad que, incluso con la mejor técnica, los cultivos de sangre pueden ser persistentemente estériles entre el 15 y el 30% de los casos. Otras veces, el diagnóstico no se obtiene porque el médico de la familia no sospecha la presencia de la posible endocarditis infecciosa, porque consideró el hemocultivo como un procedimiento demasiado costoso o difícil y, también, porque después de ordenarlo, resultó negativo.

Es importante, por lo tanto, que el diagnóstico se defina antes de los cultivos positivos y antes de los fenómenos embólicos. Se sugiere, según el anterior punto de vista, que el diagnóstico se considere positivo, para

empezar el tratamiento inmediato, siempre que se encuentren reunidos los dos hechos siguientes: (1) fiebre inexplicable y persistente durante más de una semana; (2) presencia de un soplo orgánico o de una fistula arterio-venosa. No hay duda que hay gran número de otras afecciones que pueden causar la fiebre en un paciente cardíaco, pero si se consideran correctamente los síntomas secundarios, se llegará a conclusiones que impondrán casi siempre el diagnóstico correcto y la institución del tratamiento específico. Algunas veces, aunque con poca frecuencia, la endocarditis bacteriana subaguda ocurre en ausencia de soplo; en tales circunstancias se deducirá de las petequias, de los nódulos de Osler, de las embolias o de los hemocultivos.

La persistencia de la fiebre se deberá contar por lo menos hasta después de una semana de duración, para eliminar la multiplicidad de enfermedades febriles que desaparecen pasada una breve evolución, o que se manifiestan por otro cuadro sintomatológico que en este tiempo pueda identificarlas. Después de una semana, la fiebre persistente en un enfermo que presenta un soplo cardíaco, pocas veces quedará inexplicada a menos que se deba a la endocarditis bacteriana subaguda. Después de este período otros diagnósticos se explican por el examen físico o radiológico, por los exámenes hemáticos o urológicos, por la aglutinación, e incluso por la biopsia. Si se piensa en la posibilidad de endocarditis, es sorprendente la facilidad con que se encuentran evidencias confirmativas, tales como las petequias, los nódulos, la anemia o la esplenomegalia; desde luego, la ausencia de estos signos no excluye de ningún modo el diagnóstico.

Aunque la indicación positiva del hemocultivo no es necesaria para diagnosticar la afección o para instituir el tratamiento, debe cultivarse la sangre después de una semana de fiebre sin explicación y antes de iniciar el tratamiento, con la esperanza de poder aislar los agentes causales y determinar su sensibilidad a los diferentes antibióticos.

*Errores diagnósticos.* — La gripe u otras infecciones por virus, son el diagnóstico en que comúnmente se piensa durante la primera o la segunda semana de la infección. Con frecuencia, la ausencia de síntomas respiratorios o gastrointestinales debe poner en guardia al médico contra los anteriores diagnósticos. En un enfermo cardíaco, después de una semana de fiebre, hay más probabilidad de que se trate de endocarditis infecciosa que de una gripe u otra infección por virus.

La fiebre reumática activa es uno de los errores más comunes de diagnóstico. Es evidente que el reumatismo agudo puede activarse con el principio de la evolución de la endocarditis subaguda, pero suele ser erróneo

explicar la fiebre continua de un paciente de más de 20 años, con enfermedad valvular compensada, como consecuencia exclusiva de la fiebre reumática, con más motivo si el paciente no se encuentra en una fase de patente poliartritis. Incluso en presencia de dolores articulares múltiples, la hipótesis de la endocarditis bacteriana debe considerarse probable, con indicación diagnóstica inmediata de tomar hemocultivos, y resolución terapéutica de empezar con la penicilina. Si la fiebre se debe sólo a la fiebre reumática, la sintomatología no cederá. Una prueba sucesiva con salicilatos podrá ser de valor para el diagnóstico diferencial o para dominar la fiebre de la artritis reumática superpuesta a la endocarditis bacteriana.

Con frecuencia, el hallazgo de leucocitos y eritrocitos en el sedimento urinario de un paciente febril puede sugerir el diagnóstico de pielonefritis aguda. La experiencia enseña que una sospecha de pielonefritis en un paciente valvular debe inclinar el diagnóstico hacia la endocarditis.

La hemiplejía, la afasia u otras manifestaciones de ictus en un paciente con soplo valvular y fiebre, y especialmente si persiste el ritmo regular, debe interpretarse como una embolia cerebral que complica una endocarditis bacteriana.

Los errores y las tardanzas en el diagnóstico suelen ocurrir con más frecuencia en los pacientes de edad más avanzada; la anorexia, la fatiga, la debilidad y la pérdida de peso son síntomas precoces de la afección endocárdica, pero el médico se desvía en busca de una supuesta neoplasia, a pesar de que el soplo y la fiebre le señalen el otro rumbo. La endocarditis puede pasar inadvertida si el paciente está en estado de asistolia en el momento de la primera observación, en cuyo caso la fiebre se atribuye erróneamente a la misma manifestación de insuficiencia, a la embolia pulmonar, a la congestión pulmonar o a la bronconeumonía. Si los hemocultivos, siempre indicados, resultan negativos, deberá darse una prueba terapéutica con los antibióticos, a no ser que otro diagnóstico sea inconfundible.

### Tratamiento

*Institución del tratamiento.* — Los mejores resultados terapéuticos seguramente se obtendrían si se empezara a tratar específicamente al paciente antes de los 10 días de comenzada la fiebre. En la práctica, se recomienda el siguiente procedimiento: después de haber considerado el probable diagnóstico de endocarditis bacteriana subaguda y de haber procedido al hemocultivo, se toma de éste una extensión preliminar; si se descubre la presencia de organismos grampositivos o de cocos gramnega-

tivos, se administrará la penicilina sin más tardar; si el bacilo es gram-negativo, se instituye el tratamiento a base de dihidroestreptomocina, de cloramfenicol o de aureomicina. La modificación del antibiótico y la rectificación de las dosis se propondrán una vez se hayan identificado el agente etiológico y la sensibilidad del mismo, pero la terapia con dosis empíricas no deberá esperar los detalles más completos del diagnóstico.

*Antibióticos y dosis.* — *Penicilina.* Este antibiótico es el más seguro en esta enfermedad. La duración del tratamiento se ha prolongado por lo común hasta las 5 semanas, pero la tendencia ha sido de proporcionar dosis más elevadas; al principio se administraban 200.000 unidades diarias, pero ahora se recomienda un mínimo de 500.000; aunque esta última cantidad es probablemente adecuada para la gran mayoría de casos, en especial de aquellos causados por estreptococos no hemolíticos muy sensibles, es prudente administrar 1.200.000 unidades como la exigencia terapéutica mínima por día. Si los agentes etiológicos requieren *in vitro* 0,08 de unidad por c.c., o si el tratamiento ha empezado antes de haber aislado el agente causal, se necesita el doble de la cantidad diaria anterior. Las dosis llegarán a los 5.000.000 de unidades, con sensibilidades superiores a 0,4 de unidad; y a 10 millones, con sensibilidades superiores a 0,4 de unidad; y a 10 millones, con sensibilidades superiores a 1.

Aparte la sensibilidad experimentada *in vitro*, las dosis deberán aumentar rápida y progresivamente si los hemocultivos son persistentemente positivos. Estas dosis elevadas son necesarias en el tratamiento de las endocarditis debidas al enterococo (*Streptococcus fecalis*). Se han conseguido curaciones radicales de la endocarditis provocada por el enterococo, con penicilina sola administrada a dosis diarias de 10 a 40 millones de unidades, o con el esfuerzo de la concentración de la penicilina en la sangre a base de la administración oral simultánea de 4 gm. de carinamida cada 4 horas. La concentración que parece oportuna en estos casos, es la de 25 unidades por c.c. Si aun así la curación no parece obtenerse, se podrá intentar combinar 10 millones de unidades diarias de penicilina y 3 gm. diarios de dihidroestreptomocina. En algunos casos, ha parecido mejor sustituir esta última por 4 gr. diarios de aureomicina.

*Dihidroestreptomocina.* Esta substancia puede administrarse sola a razón de 3 gm. diarios durante 5 semanas en los casos de endocarditis bacteriana debida al *Hemophilus influenzae*, al *Klebsi-ella pneumoniae* (bacilo de Friedländer), y posiblemente en casos provocados por otros microorganismos sensibles a la estreptomocina. Ya se ha mencionado el empleo de la dihidroestreptomocina junto a la penicilina en los casos de endocarditis enterocócica. Su empleo en combinación con la aureomicina

seguramente es el método de elección en los casos de endocarditis bruce-  
lósica.

*Aureomicina.* Con dosis orales entre 3 y 4 gm. diarios, se obtienen concentraciones de aureomicina en la sangre suficientes para dominar la mayoría de los agentes etiológicamente responsables de la endocarditis bacteriana. La fiebre desaparece pronto y los hemocultivos se convierten en negativos. La experiencia enseña, sin embargo, que con estas dosis proseguidas durante 5 a 8 semanas, suele aparecer una recaída con fiebre y hemocultivo positivo a la semana de haber interrumpido el medicamento. Este hecho sugiere que, en estas circunstancias, la aureomicina es bacteriostática y no bactericida, o sea que el antibiótico motiva una detención clínica y bacteriológica, pero sin decidir una curación radical. Las dosis más altas no pueden mantenerse debido a la frecuencia de trastornos gastrointestinales.

En los casos de endocarditis enterocócica (*Strep. fecalis*), la aureomicina domina rápidamente la infección, incluso si las dosis elevadas de penicilina no pudieron conseguirlo, pero las recaídas demuestran que no suele bastar este antibiótico sin otra ayuda. Las observaciones preliminares sugieren que 10 millones de penicilina con carinamida y aureomicina (4 gm.) forman el conjunto de ataque más eficaz en esta clase de endocarditis. La aureomicina puede ser el medicamento de elección en los casos de endocarditis estafilocócica resistente a la penicilina, pero acaso la combinación de una y otra sea más eficaz, o la de la aureomicina con las sulfamidas.

## TERAPEUTICA

### NUEVO MÉTODO DE TRATAMIENTO DE LA BRUCELOSIS

Dres. WALLACE E. HERRELL y TRACY E. BARBER

De la Sección de Medicina de la Clínica Mayo y de Austin, Minnesota, respectivamente

**E**N la investigación incesante para hallar los procedimientos más eficaces de tratamiento de la brucelosis hemos contribuido con uno de resultados muy notables. Como antecedente, se conoce que las sulfamidas han ejercido en esta enfermedad efecto supresivo, aunque no cura-