

EL TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

por los doctores

B. MOIA y R. CLARIA OLMEDO

Periódicamente la literatura registra casos de remisión espontánea de la enfermedad o de curación con determinados recursos terapéuticos que resultan luego ineficaces, aun en manos de los propios autores. El uso de los modernos preparados quimioterápicos ha multiplicado el número de esas publicaciones pero, a pesar de las justificadas esperanzas, los éxitos son dudosos y muy discutidos. Es por lo tanto interesante hacer una síntesis del estado actual de la cuestión tratando, al mismo tiempo, de dilucidar el porqué de las discrepancias entre los diversos autores.

Para ello es necesario, ante todo, ponerse bien de acuerdo en lo que respecta al criterio diagnóstico de la enfermedad.

En primer lugar, aunque se acepta que fuera del *Streptococcus viridans*, otros gérmenes (enterococo, neumococo, estafilococo, meningococo, gonococo, bacilo de Pfeiffer, *Brucella Melitensis*¹ y *Hemophilus Influenzae*² son capaces de originar la enfermedad, es conveniente, dado el distinto comportamiento anátomo-evolutivo de las lesiones causadas por estos microorganismos y su variada sensibilidad frente a los modernos preparados sulfamídicos, considerar sólo los casos que obedecen, con seguridad, al primer germen nombrado.

De consiguiente, quedan también eliminados aquellos casos clínicamente típicos, pero en los cuales los hemocultivos repetidos durante todo el transcurso de la enfermedad y con las técnicas más precisas, persisten constantemente negativos.

Esta exclusión no perjudica la apreciación estadística. Es lógico suponer que el agente capaz de curar una endocarditis con hemocultivo positivo para el *Streptococcus viridans*, hará lo mismo si el hemocultivo es negativo.

En sentido inverso, no basta la presencia del germen en la sangre para establecer el diagnóstico de endocarditis bacteriana subaguda, si aún en presencia de una cardiopatía congénita o adquirida,

faltan los signos clínicos fundamentales de la enfermedad. Bacteriemias transitorias a *Streptococcus viridans* han sido descritas en diversos estados infecciosos especialmente de las vías respiratorias superiores³ y aún en más del 50% de sujetos aparentemente sanos, pero con afecciones dentarias, por el solo hecho de masticar durante media hora un trozo de cera, aparecen en la sangre pequeños diplococos y estafilococos⁴. Pero lo que complica todavía más la situación es que ya desde mucho tiempo atrás se sabe que el *Streptococcus viridans* puede aislarse en la sangre en el curso de la carditis reumática aguda, curando el paciente sin revelar, la evolución del proceso, la existencia de otros signos de endocarditis bacteriana⁵. Muchos de estos casos deben corresponder, tal vez, a las descripciones de endocarditis bacterianas subagudas curadas.

Por tanto para apreciar los resultados terapéuticos debe establecerse un criterio diagnóstico rígido basado especialmente en: 1) los signos de endocarditis en actividad; 2) fiebre a menudo de mediana intensidad; 3) hemocultivos positivos; 4) fenómenos embólicos⁶.

La posibilidad de la curación espontánea de la enfermedad debe también ser tenida en cuenta al estudiar el valor del procedimiento terapéutico usado. Autores de reconocida capacidad como Libman dan hasta un 3% de curaciones en una primer serie de casos con "gravedad de tipo común"⁷, y 1,2% en la segunda serie más numerosa⁸; pero lo cierto es que otros no menos autorizados como Thayer,⁹ Hamman,³ De Graff,¹⁰ etc. confiesan no haber visto curar un solo caso de endocarditis bacteriana subaguda cierta, lo que por otra parte concuerda ampliamente con nuestra experiencia.

Los hallazgos anatómicos de válvulas con procesos endocárdicos curados no constituyen una prueba en favor del primer criterio ya que, por una parte no siempre concuerdan con la existencia del cuadro clínico característico de la enfermedad, y por la otra, aun los protocolos de necropsia no permiten, en muchos casos, afirmar categóricamente que el proceso endocárdico sea del tipo en cuestión.⁸

Hechas estas consideraciones, debemos anticipar que ninguno de los tratamientos propuestos antes del advenimiento de la sulfamido-terapia ha demostrado ser realmente efectivo en la práctica corriente, aunque sus preconizadores hayan consignado algunos éxitos aislados que luego, ni ellos mismos han podido confirmar en nuevas series

(vacunoterapia, suero normal, inmuno-transfusión, cacodilato de sodio, salvarsán, colargol, radioterapia, esplenectomía, etc.).

~~X~~ *Sulfamidoterapia.* — Contrariamente a lo que era dado esperar, el empleo intensivo y con dosis adecuadas de los distintos preparados de este grupo (sulfanilamida, prontosil, sulfapiridina, sultatiazol, sulfadiazine) no ha proporcionado sino éxitos aislados y discutibles. De la compulsión de las distintas publicaciones aparecidas hasta 1941 ^{11, 12, 13}, las cuales incluyen éxitos en casos de diagnóstico no probado o con hemocultivo positivo para otros gérmenes distintos al streptococcus viridans, se llega a la conclusión de que aun en el mejor de los casos sólo se consigue la curación en el 4 a 5% de los casos. Son muchos los autores (~~ver bibliografía~~ ^{11, 12, 13}) ~~y nosotros nos contamos entre ellos que~~ no han conseguido con estas drogas una sola curación, aunque a veces, como lo hemos observado, se aprecian mejorías transitorias con descenso en la temperatura y desaparición de la bacteriemia.¹⁴

Heparina y sulfamidoterapia. — El fracaso de estas drogas, tan activas en otras sepsis a estreptococos, ha sido atribuido a la dificultad de la misma para atravesar los depósitos fibrinosos de las válvulas, donde anidan y se reproducen los gérmenes que quedan inaccesibles a la acción de los fagocitos y medicamentos, como lo confirman plenamente los recientes experimentos de Friedman y colaboradores ¹³ colocando cápsulas rellenas con masas fibrinosas impregnadas de streptococcus viridans de distintas cepas, en la cavidad peritoneal de conejos intensamente tratados, luego, con distintos preparados sulfamídicos.

Además, los estudios experimentales demuestran "claramente que la infección persiste porque la constante acumulación de plaquetas y fibrina sobre las vegetaciones excede la velocidad con que pueden esterilizarse las vegetaciones implantadas sobre las válvulas"¹⁵. Si se pudiera evitar la acumulación de nuevos depósitos trombóticos se conseguiría: "1) restringir los focos de infección y el medio propicio para el crecimiento bacteriano; 2) evitar las embolias por trombos no adherentes; 3) detener el crecimiento de las vegetaciones, de modo que la proliferación de fibroblastos podría cubrir las áreas así limitadas"¹⁴. De esta manera, se conseguiría que los leucocitos y los preparados quimioterápicos pudieran ponerse en contacto con los gérmenes infectantes.

Conociendo la acción anticoagulante de la heparina, utilizada ya en el hombre para evitar la aparición de embolias, especialmente en determinadas intervenciones quirúrgicas^{16, 17}, Kelson y White¹⁴, y Friedman y colaboradores¹⁵, decidieron emplear esta droga en el tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda, asociándola, los primeros, a la sulfapiridinoterapia. Los resultados no parecen, sin embargo, ser mucho más alentadores. En efecto, de acuerdo con los datos personales consignados por Lichtman y Bierman¹¹, de los 26 pacientes de Kelson y White curaron 4; de los 4 de Deitrik no curó ninguno y de los 13 personales curó 1; además, de los 3 recientes de Friedman¹³ no curó ninguno; de los 3 de Doane¹⁸ parece haber curado uno, mientras que el de Dockeray y Kawerau¹⁹ no curó, de modo que se llegaría al 12% de curaciones sobre el total de 50 enfermos. *

Por otra parte, aunque la heparina cristalizada puede ser muy bien tolerada, no provocando su acción anticoagulante efectos secundarios perjudiciales, la gran cantidad de líquido que debe administrarse para vehiculizar la droga puede facilitar la aparición o agravación de la insuficiencia cardíaca en pacientes portadores, no sólo de la infección actual sino de los procesos adquiridos o congénitos, sobre los cuales ésta se ingertó.

*Técnica*¹⁴. — Después de administrar durante 4 a 6 días, 4 a 6 gramos diarios de sulfapiridina, se inicia la inyección endovenosa gota a gota (15 a 20 gotas por minuto) de una solución conteniendo 20.000 U. de heparina en 1000 c. c. de suero fisiológico (o glucosado al 5% para evitar edemas¹⁰). La perfusión no debe interrumpirse, ni de día ni de noche durante 14 días, tratando de mantener siempre el tiempo de coagulación de la sangre venosa alrededor de una hora. Durante este período y por una semana después, se continúa administrando la sulfapiridina en las dosis indicadas, agregando 0.20 gr. de vitamina C, por vía oral, 4 veces al día, durante 3 días, para seguir, luego, con 0.10 gr. diarios. Si la cifra de glóbulos rojos es inferior a 3.500.000, se harán transfusiones sanguíneas.

* *Hipertermia y sulfamidoterapia.*—Fundándose en observaciones clínicas²² (mayor acción de la sulfanilamida sobre el gonococo elevando la temperatura del cuerpo) y experimentales²³ (100 veces mayor poder bacteriostático de la sulfanilamida sobre el estreptococo

* No incluimos el caso de Kleiber²⁰ y el de Witte²¹, porque la intensificación de las hemorragias renales obligó a interrumpir el tratamiento, muriendo posteriormente los pacientes.

hemolítico, a 39° que a 37,2° C), diversos autores han propuesto tratar la enfermedad asociando la hipertermia artificial con la quimioterapia.

Bierman y Baher ²⁴ provocan la hipertemia por medios físicos, haciendo, por lo menos, 8 aplicaciones, mientras se sigue administrando el preparado sulfamídico (sulfanilamida o sulfapiridina), en forma continua o discontinua según la tolerancia del caso. Sumando los 16 pacientes de estos autores con 2 curaciones (una de ellas a *Bacillus Influenzae*) a las tres de Ferderber ¹¹ con dos curaciones, y a los seis casos negativos de Krusen y Benett ²⁵, se alcanza la cifra de 25 pacientes con 4 curaciones (16%) ¹¹.

Solomón ²⁶ utilizó, en cambio la hiperpirexia provocada por la inyección de vacuna tifo-paratífica y menciona 5 curaciones sobre 17 casos, contra 4 fracasos en 4 casos de Lichtman y Bierman ¹¹ o sea el 25% de curaciones sobre 21 casos tratados. Pero de los 5 curados sólo 3 eran a *streptococcus viridans*, pues el cuarto era a estreptococo hemolítico y en el quinto sólo se menciona hemocultivo positivo.

La técnica consiste en administrar sulfapiridina en cantidad suficiente para alcanzar la concentración sanguínea adecuada, agregando, en este momento, una inyección endovenosa de la vacuna, repetida todas las noches, durante 7 ó 10 días.

La hiperpirexia física se induce en días alternos, manteniendo temperaturas de 40° a 41°, durante 5 horas o más, de acuerdo con la tolerancia del enfermo. Tratándose de cardíacos con una afección ya de por sí habitualmente muy febril, es necesario vigilar muy de cerca al paciente para evitar elevaciones térmicas excesivas o accidentes de insuficiencia circulatoria. A pesar de ello, los enfermos suelen sentirse molestos acusando taquicardia, dificultad respiratoria, intranquilidad, náuseas, etc., que no impiden, sin embargo, la prosecución del tratamiento.

Radioterapia y sulfamidoterapia. — De los 6 pacientes mencionados por Lichtman y Bierman ¹¹, ninguno sacó provecho de esta asociación.

Haciendo la síntesis de los resultados consignados en el análisis de las distintas publicaciones, se recoge la impresión de que ninguno de los procedimientos actualmente preconizados ha resultado ser el remedio definitivo de esta enfermedad. En la mayoría de los casos, su eficacia, no sólo no ha sido confirmada por otros investigadores sino que sus propios autores han fracasado en series posteriores a las que brindaron los primeros éxitos. Pero, de cualquier manera, empieza a hablarse de casos curados en una enfermedad en la que,

hasta ahora, el pronóstico se consideraba, prácticamente, fatal y ello sólo basta para fundar justificadas esperanzas. En ese sentido, los mejores resultados deben esperarse del "tratamiento adecuado suministrado en el momento oportuno. El diagnóstico precoz y el tratamiento intensivo precoz favorecen la curación" ¹¹.

En un enfermo que padece de una enfermedad valvular congénita o adquirida la aparición, muchas veces después de un resfrío o de una influenza, de malestar general, escalofríos y fiebre, dolores articulares y musculares y náuseas e inapetencia, persistiendo más allá de una semana, sin otra causa definida que lo explique, debe hacer sospechar la instalación de la endocarditis bacteriana subaguda, sospecha que se confirmará si se comprueban fenómenos embólicos o si el hemocultivo se hace positivo al *streptococcus viridans*, debiendo entonces iniciarse de inmediato el tratamiento quimioterápico para poder actuar en forma precoz y eficaz ²⁷.

El aparente fracaso de la heparinización y los éxitos aislados obtenidos por la piritoterapia, que refuerza la acción antibacteriana de las sulfanilamidas, demostraría que la inactividad de estas drogas no obedece a las características anatómicas de la enfermedad que impiden, por lo menos experimentalmente, el contacto de las mismas con los gérmenes, sino a las características de estos que pueden ser resistentes a la acción de las drogas, aun *in vitro*. En ese sentido, conviene recordar, como lo hace también de Graff-¹⁰, que Fox ²⁸ parece haber conseguido relacionar el curso clínico de la enfermedad con determinadas cepas de *streptococcus viridans*, estableciendo, así, 4 grupos fundamentales y llegando a la conclusión de que, cuanto más lento es el curso de la afección, tanto más probablemente el *streptococcus* no es de tipo humano.

En apoyo de estas investigaciones Swain ²⁹ ha observado, en 4 casos de endocarditis bacteriana subaguda, dos mejorados con sulfamidas y dos no, que los *streptococcus* aislados de los dos primeros eran sensibles a la droga *in vitro* mientras que eran resistentes, los de las dos últimas. Friedman ¹³ señala, además, que si bien las tres cepas de *streptococcus viridans* por él utilizadas son todas sensibles *in vitro* a la droga cuando se alcanza de entrada determinada concentración, el crecimiento de las mismas no es influenciado, si las cápsulas que contienen los cultivos y al interior de las cuales puede llegar libremente la droga, son depositadas en la cavidad peritoneal

de conejos a los cuales se trata luego intensamente con sulfanilamida o sulfapiridina.

Por tanto, habría que atribuir los fracasos de la sulfamidoterapia en esta afección, no tanto a sus características anatómicas, sino a la impotencia de los actuales preparados para inhibir, a veces aun *in vitro*, a determinados tipos de streptococcus viridans. De allí, los aparentemente, mejores resultados obtenidos por los procedimientos (piretoterapia) que refuerzan la acción de dichos compuestos químicos.

Finalmente, es oportuno recordar, que algunos autores han propuesto, aunque sin confirmación, el uso profiláctico de compuestos sulfamídicos en los casos de portadores de cardiopatías congénitas o adquiridas, antes de intervenciones, como extracciones dentarias, que podrían servir de puerta de entrada al germen para su diseminación^{30, 31}. Esta indicación podría, tal vez, extenderse con éxito a los procesos inflamatorios de las vías respiratorias superiores, etc., que parecen actuar en el mismo sentido.

Además, Touroff y Vesell³² refieren haber obtenido la aparente curación de una endocarditis bacteriana subaguda injertada sobre un conducto arterial persistente, después del cierre y sección quirúrgica del mismo, habiendo continuado en cambio la infección en un caso posterior³³. Dos casos similares fallecieron de hemorragia durante la operación.

BIBLIOGRAFIA

1. Jouvé, A. X. — "Les endocardites malignes prolongées", 1936, Masson, et Cie., París, 138.
2. Craven, E. B., Poston, M. A. y Orgain, E. S. — "Am. Heart J.", 1940, 19, 434.
3. Hamman, L. — "Ann. Intern. Med.", 1937-38, 11, 175.
4. Murray, M. y Moosnick, F. — "J. Lab. Clin. Med.", 1941, 26, 801.
5. Keefer Ch. S. — "Am. Heart J.", 1940, 19, 352.
6. Capps, J. A. — "Ann. Intern. Med.", 1939-40, 13, 280.
7. Libman, E. — "Am. Heart J.", 1925, 1, 25.
8. Libman, E. — "Tr. A. Am. Physicians.", 1933, 48, 44.
9. Thayer, W. S. — "J.A.M.A.", 1924, 82, 1721.
10. De Graff, A. C. — "Bull. N. York Acad. Med.", 1941, 17, 423.
11. Lichtman, S. S. y Bierman, W. — "J.A.M.A.", 1941, 116, 286.
12. Finland, M., Strauss, E. y Peterson, O. L. — "J.A.M.A.", 1941, 116, 2641.

13. *Friedman, M., Selzer, A. y McLean, P.* — "Arch. Intern. Med.", 1941, 67, 921.
14. *Kelson, S. R. y White, P. D.* — "J.A.M.A.", 1939, 113, 1700.
15. *Friedman, M., Hamburger, W. W. y Katz, L. N.* — "J.A.M.A.", 1939, 113, 1702.
16. *Craaford, Cl. y Jorpes, E.* — "J.A.M.A.", 1941, 116, 2831.
17. *McClure, R. D. y Lam, C. R.* — "J.A.M.A.", 1940, 114, 2085.
18. *Doane, J. C.* — "The New Internat. Clinics", 1940, 4, N° 3, 10.
19. *Dockeray, G. C. y Kawerau, E.* — "Brit. Med. J.", 1940, 2, 1703.
20. *Kleiber, E.* — "J.A.M.A.", 1940, 115, 1713.
21. *Witte, L. J.* — "Brit. Med. J.", 1940, 1, 484.
22. *Ballenger, E. G., Elder, O. F. y McDonald, H. P.* — "J.A.M.A.", 1937, 109, 703.
23. *White, H. J.* — "J. Bact.", 1939, 38, 549.
24. *Bierman, W. y Baher, G.* — "J.A.M.A.", 1941, 116, 292.
25. *Krusen, F. H. y Benett, R. L.* — "Proc. Staff Mayo Clinic", 1940, 15, 328.
26. *Solomon, H. A.* — "New York State M. J.", 1941, 41, 45.
27. *Christian, H. A.* — "J.A.M.A.", 1941, 116, 1048.
28. *Fox, H.* — "J. Infest. Dis.", 1936, 58, 230.
29. *Swain, R. H. A.* — "Brit. Med. J.", 1940, 1, 722.
30. *Fleury, J.* — "Arch. Malad. Coeur", 1939, 31, 464.
31. *Ariillaga, F. C. y Taquini, A. C.* — ESTA REVISTA, 1940, 7, 108.
32. *Touroff, A. S. W. y Vesell, H.* — "J.A.M.A.", 1940, 115, 1270.
33. *Touroff, A. S. W. y Vesell, H.* — "J. of Thoracic Surg." 1940, 10, 59.