

MINISTERIO DE EDUCACION  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

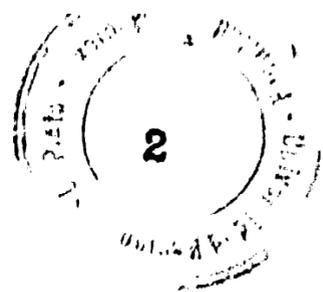
---

ESTADO ACTUAL DEL DIAGNOSTICO Y TRA-  
TAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS  
BACTERIANA SUB-AGUDA

Tesis de  
doctorado  
de  
OSCAR ARTURO CASO

PADRINO DE TESIS  
PROFESOR DOCTOR  
EGIDIO S. MAZZEI

AÑO 1951



MINISTERIO DE EDUCACION  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES :

**RECTOR:**

Prof. Dr. Luis Irigoyen

**VICEERECTOR :**

Dr. Pedro Guillermo Paternosto

**SECRETARIO GENERAL INTERINO**

Don Victoriano F. Luaces

**SECRETARIO ADMINISTRATIVO**

Don Rafael G. Rosa

**CONTADOR GENERAL**

Don Horacio J. Blake

CONSEJO UNIVERSITARIO

Prof. Dr. Pascual R. Cervini

Prof. Dr. Rodolfo Rossi

Prof. Dr. José F. Molfino

Prof. Dr. Pedro Guillermo Paternosto

Prof. Dr. Carlos María Harispe

Prof. Dr. Horis del Prete

Prof. Dr. Benito Lopez

Prof. Dr. Eugenio Mordegliá

Prof. Sr. Silvio Mangariello

Prof. Dr. Arturo Cambours Ocampo

Prof. Dr. Obdulio F. Ferrari

Prof. Ing. Carlos Pascali

Ing. Ag. René R. F. Thiery

Ing. Ag. José María Castiglioni



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES :

DECANO :

Prof. Dr. Pascual R. Cervini

VIDEDECANO :

Prof. Dr. *Diego M. Arquiello (int.)*

SECRETARIO :

Prof. Dr. Flavio J. Briesco

Oficial mayor a cargo de Prosecretaría :

Sr. Rafael Lafuente

CONSEJO DIRECTIVO :

Prof. Dr. *Alberto T. Argüello*

Prof. Dr. Inocencio F. Canestri

Prof. Dr. Roberto Gandolfo Herrera

Prof. Dr. *Roberto R. Canestri*

Prof. Dr. Rómulo R. Lambre

Prof. Dr. Víctor A. E. Bach

Prof. Dr. Victorio Nacif

Prof. Dr. Enrique A. Votta

Prof. Dr. Herminio L. M. Zatti

UNIVERSIDAD NACIONAL  
DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

- Dr. Rophile Francisco  
" Greco Nicolás V.  
" Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

- Dr. Argüello Diego M. - Cl. Oftalmológica  
" Baldasarre Enrique C. - F. F. y T. Therapeut.  
" Bianchi Andrés E. - Anatomía y F. Patológicas  
" Caeiro José A. - Patología Quirúrgica  
" Canestri Inocencio F. - Medicina Operatoria  
" Carratalá Rogelio F. - Toxicología  
" Carreño Carlos V. Higiene y M. Social  
" Cervini Pascual R. - Cl. Pediatría y Pueric.  
" Corazzi Eduardo S. - Patología Médica Ia.  
" Christmann Federico E. B. - Cl. Quirúrgica Ila.  
" D'Ovidio Francisco R. E. - P. y Cl. de la Tub.  
" Errecart Pedro L. - Cl. Otorrinolaringológica  
" Floriani Carlos - Parasitología  
" Gandolfo Herrera Roberto I. - Cl. Ginecológica  
" Gascón Alberto - Fisiología y Psicología  
" Girardi Valentín C. - Ortopedia y Traumatología  
" Gonzalez Hernan D. - Cl. de Enf. Inf. y P. Trop.  
" Irigoyen Luis - Embriología e Histología Normal  
" Lembre Rómulo R. - Anatomía Ia.  
" Loudot Osvaldo - Cl. Psiquiátrica  
" Lyonett Julio H. - Anatomía Ila.  
" Echagré Dionisio - Física Biológica.

- Dr. Maciel Crespo Fidel A. - Semiología y Cl. Proped.
- " Martínez Diego JJ. - Patología Médica IIa.
  - " Mazzei Egidio S. - Cl. Médica IIa.
  - " Montenegro Antonio - Cl. Genitourológica
  - " Mahso Soto Alberto - Microbiología
  - " Monteverde Victorio - Cl. Obstétrica
  - " Obiglio Julio R. A. - Medicina Legal
  - " Oyhas Ernesto L. - Cl. Dermatosifilográfica
  - " Rivas Carlos I. - Cl. Quirúrgica Ia.
  - " Rossi Rodolfo - Cl. Médica Ia.
  - " Sepich Marcelino J. - Cl. Neurológica
  - " Uslengui José P. - Radiología y Fisioterapia

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATAFACULTAD DE CIENCIAS MÉDICASPROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Aguilar Giraldes Delio J. - Cl. Pediatría y Pueric.
- " Acevedo Benigno S. - Química Biológica
- " Andrieu Luciano M. - Cl. Médica Ia.
- " Bach Víctor Eduardo A. - Cl. Quirúrgica Ia.
- " Baglietto Luis A. - Medicina Operatoria
- " Baila Mario Raúl - Cl. Médica IIa.
- " Barani Luis T. - Cl. Dermatosifilográfica
- " Bellingi José - Patología y Cl. de la Tuberc.
- " Bigatti Alberto - Cl. Dermatosifilográfica
- " Briasco Flavio J. - Cl. Pediatría y Pueric.
- " Caino Héctor V. - Cl. Médica Ia.
- " Calzetta Raúl V. - Semiología y Cl. Propedeutica
- " Cabarron Arturo - Cl. Médica Ia.
- " Carri Enrique L. - Parasitología
- " Cartelli Natalio - Cl. Genitourológica
- " Castedo César.- Cl. Geurologica
- " Castillo Odens Isidro - Ortopedia y Traumatología
- " Cifardo Roberto - Cl. Psiquiátrica
- " Conti Alcidez L. - Cl. Dermatosifilográfica
- " Correa Bustos Horacio - Cl. Oftalmológica
- " Curcio Francisco I. - Cl. Neurológica
- " Chescotta Nestor A. - Anatomía Ia.
- " Dal Lago Héctor - Ortopedia y Traumatología
- " De Lena Rogelio F. A. - Higiene y Medicina Social
- " Dobric Beltran Leonardo L. - Patología y Cl. de la Tub.
- " Dragonetti Arturo R. - Higiene y Medicina Social

- Dr. Dussaut Alejandro - Medicina Operatoria
- " Echave Dionisio - Química Biológica
  - " Fernandez Audicio Julio Cesar - Cl. Ginecológica
  - " Fuertes Federico - Cl de Enf. Inf. y P. Trop.
  - " Gariboto Roman C. - Patología Médica IIa.
  - " Garcia Olivera Miguel A. - Medicina Legal
  - " Giglio Irma C. de - Cl. Oftalmologica
  - " Giroto Rodolfo - Cl. Genitourológica
  - " Gorostarzu Carlos Mario - Anatomía IIa.
  - " Gottusso Guillermo O. - Cl. Neurológica
  - " Guixá Héctor Lucio - Cl. Ginecológica
  - " Imbriano Aldo Enrique - Fisiología
  - " Ingratta Ricardo N. - Cl. Obstetrica
  - " Lascano Eduardo Florencio - Anatomía y F. Patol.
  - " Logascio Juan - Patología Médica Ia.
  - " Loza Julio César - Higiene y Medicina Social
  - " Lozano Federico S. - Cl. Médica Ia.
  - " Mainetti José María - Cl. Quirúrgica Ia.
  - " Manguel Mauricio - Cl. Médica IIa.
  - " Marini Luis C. - Microbiología
  - " Martinez Joaquín P. A. - Semiología y Cl. Prop.
  - " Martini Juan Livio - Cl. Obstétrica
  - " Matusevich José - Cl. Otorrinolaringológica
  - " Meilij Elías - Pat. y Cl. de la Tuberculosis
  - " Michelini Raúl T. - Cl. Quirúrgica IIa.
  - " Morano Brandi José F. - Cl. Pediatría y Fueric.
  - " Moreda Julio M. - Radiología y Fisioterapia
  - " Nacif Victorio - Radiología y Fisioterapia

- Dr. Naveiro Rodolfo - Patología Quirúrgica
- " Negrete Daniel Hugo - *Patología Médica*
- " Pereira Roberto F. - Cl. Oftalmológica
- " Prieto Elías Herberto - Embriología e H. Normal
- " Prini Abel - Cl. Otorrinolaringológica
- " Penín Raúl P. - Cl. Quirúrgica Ia.
- " Poliza Amleto - medicina Operatoria
- " Roselli Julio - Cl. Pedriatrica y Pueric.
- " Ruera Juan - Patología Médica Ia.
- " Sanchez Héctor J. - Patología Quirúrgica
- " Schaposnik Fidel - Cl. Médica IIa.
- " Taylor Gorostiaga Diego J. J. - Cl. Obstétrica
- " Torres Manuel M. del C. - Cl. Obstétrica
- " Trínca Saúl F. - Cl. Quirúrgica IIa.
- " Tropeano Antonio - Microbiología
- " Tolosa Emilio - Cl. Otorrinolaringológica
- " Tesi Bruno - Cl. Oftalmológica
- " Vanni Edmundo O. F. U. - Semiología y Cl. Prop.
- " Vazquez Pedro C. - Patología Médica IIa.
- " Votta Enrique M. - Patología Quirúrgica
- " Tau Ramón - Semiología y Cl. Propedeutica
- " Zabludovich Salomón - Cl. Médica IIa.
- " Zatti Herminio L. M. - Cl. de E. Inf. y P. Trop.

A MIS QUERIDOS PADRES

A MIS HERLANOS



Al profesor Dr. EGIDIO S. MAZZEI, como  
una prueba de mi reconocimiento

- AL Dr. PEDRO BUFFA

- A mis amigos y profesores

ESTADO ACTUAL DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO  
DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

-  
Plan de estudio a desarrollarse

1a. parte

- 1er. capítulo: Historia
- 2do. capítulo: Estudio anatómico e histológico del Endocardio
- 3er. capítulo: Clasificación de las Endocarditis
- 4º capítulo: Endocarditis bacteriana sub aguda: Sinonimias.
- 5to. capítulo: Etiología, Patogenia y Anatomía Patológica de la Endocarditis Bacteriana Sub-aguda.
- 6to. capítulo: Diagnóstico:
- a) diagnóstico Precoz
  - b) diagnóstico de Certeza
- 7mo. capítulo: Evolución
- 8vo. capítulo: Complicaciones de la Endocarditis Bacteriana Sub-aguda.

- - - -  
2a. parte

Condiciones favorecedoras y su profilaxis.

Estado actual del Tratamiento

- 1er. Capítulo: Condiciones favorecedoras y su profilaxis.
- a) en los enfermos con cardiopatías reumáticas.

- b) en los enfermos con defectos congénitos de corazón

2do. capítulo: Medicamentos antibacterianos:

- a) Sulfamidas
- b) Penicilina
- c) Estreptomina
- d) Terramicina
- e) Aureomicina
- f) Cloromicetina

3er. capítulo: Otros agentes terapéuticos.

4to. capítulo Historias Clínicas.

5to. capítulo: Conclusiones.

Bibliografía

**Historia****Estudio Anatómico e Histológico del Endocardio****Clasificación de las Endocarditis****Endocarditis Bacteriana Sub-aguda.:Sinonimias.**

## HISTORIA

Desde hace mucho tiempo se sospechaba la existencia de infecciones del endocardio, pero la deficiencia de los métodos de diagnóstico, unida a la falta de experiencia de casos anteriores, fueron retrasando la correcta apreciación de esta enfermedad. Pero la inteligencia y sagacidad de los investigadores, reuniendo observaciones y aguzando los sentidos fueron encauzando el problema hasta transformarlo en una entidad clínica perfectamente definida.

Fueron Corvisart (1806) y Kreysing (1814) los primeros que comprueba la existencia de inflamaciones del endocardio, separando las afecciones de éste de las del pericardio, y llama la atención sobre la gran importancia que tienen en estas enfermedades el reumatismo.

En 1853 Senhause observa que un enfermo con diagnóstico de endocarditis simple coexiste fiebre, decaimiento general, anorexia, etc., vale decir un estado general que le recuerda la fiebre tifoidea y, por asociación propone llamarlo endocarditis tifoidea.

Investigaciones posteriores (Friedrich 1867, Lancereaux 1862) demuestran que las alteraciones del estado general no son debidas a la endocarditis, sino, que ésta es una de las localizaciones consecutivas a un proceso séptico que abarca todo el organismo.

Luego Netter y Overleech 1881 demuestran el ca-

rácter séptico de la enfermedad al comprobar la existencia de microbios en la sangre circulante de los enfermos de endocarditis bacteriana, confirmando hallazgos anteriores.

En 1881, Litten ajustándose a los que él había observado, propone la división de las endocarditis en dos formas clínicas, benignas y malignas, clasificación que luego es completada por Jaccoud en Francia (1882) y Osler en Inglaterra (1885), quienes dividen las formas malignas en dos grupos: agudas y lentas.

Por la misma época Goodhart (1882) y el mismo Osler establecen un nuevo concepto, quienes opinaban que las lesiones recientes o antiguas de cualquier naturaleza que fueran, favorecían la fijación de los gérmenes.

Perrot y Rodet demuestran que inyectando estafilococos en animales desprovistos de lesiones endocárdicas anteriores, que la endocarditis se puede producir en esas condiciones.

En 1910, Schottmuller consigue dar otro gran paso: aísla el germen de la endocarditis bacteriana sub aguda; el estreptococos mitior y viridians que lo denominó así por tratarse de una variedad de estreptococo de poca virulencia, y por el color verde del halo de cultivo de agar-sangre.

Desde entonces hasta ahora se suceden las publicaciones sobre el tema, que aportan nuevos deta-

lles y completan el estudio de las endocarditis bacterianas, cuyo estado actual paso a describir.

--

Nociones Anatómicas e Histológicas del  
endocardio

El endocardio es la túnica que tapiza las cavidades del corazón.

El endocardio es la continuación de la túnica interna de las venas que desembocan en las aurículas, tapizan luego interiormente la superficie de las aurículas, la axil y parietal de las válvulas aurículo-ventriculares, siguen después por la cara interna de los ventrículos y finalmente se continúa con la íntima de las arterias (pulmonar, para el corazón derecho y aorta para el izquierdo).

Cubren en su trayecto las eminencias de las paredes, lo mismo que sus depresiones. Se aplica a la cara interna de las columnas carnosas de tercer orden y en forma completa las de primer orden.

Histológicamente el endocardio está compuesto de tejido conjuntivo entremezclado con fibras elásticas. Estas fibras elásticas son muy numerosas formando redes de mallas anchas o estrechas, formando así recias láminas elásticas.

Junto con el tejido conjuntivo se encuentran células musculares lisas constituyendo redes. El endocardio está unido al miocardio por tejido conjun-

tivo laxo que encierra variable cantidad de células adiposas y contienen vasos sanguíneos y nervios.

----

### Introducción

La endocarditis Bacteriana Sub aguda, enfermedad del corazón hasta hace pocos años, irremediablemente fatal a corto plazo, ha mejorado en forma fundamental en su evolución y pronóstico, con la incorporación al arsenal antiinfeccioso, de las sulfamidas, penicilina, estreptomina, terramicina, aureomicina y la cloromicetina.

Desde los comienzos del estudio de la enfermedad hasta nuestros días, los métodos de diagnósticos clínicos se fueron perfeccionando, lo que contribuyó a que esta enfermedad pasara difícilmente inadvertida por los clínicos; pero hecho el diagnóstico quedaban como simple espectadores, viendo morir a sus enfermos, por falta de médicos para combatirla.

En la actualidad con la incorporación de nuevos antibióticos, el pronóstico no es tan sombrío, aunque esto no signifique un triunfo absoluto sobre la enfermedad, pues al lado de resultados ampliamente satisfactorios, han habido otros que disminuyeron las esperanzas ante el fracaso rotundo de las nuevas drogas.

X En mi carrera de Practicante, en una sala de

clínica Médica, del Hospital Italiano de Buenos Aires me he familiarizado con la evolución y tratamiento de esta enfermedad.

---

### Clasificación de las Endocarditis

Se denomina endocarditis, el proceso inflamatorio de las válvulas o de las superficies internas de las cavidades cardíacas.

El proceso inflamatorio puede asentarse, sobre una válvula sana o deformada congénitamente o haber tenido padecimientos anteriores.

Por generalización se aceptan como endocarditis procesos degenerativos o trombóticos que afectan al endocardio.

Libman y Friedberg aceptan los siguientes tipos de endocarditis: 1º) endocarditis reumática. 2º) la endocarditis bacteriana, 3º) endocarditis sífilítica. 4to) endocarditis atípica verrugosa o enfermedad de Libman Sacks. 5to) endocarditis no bacteriana: degenerativa o trombótica. En la actualidad debe agregarse a esta clasificación la endocarditis abacteriana subaguda de Jimenez Díaz y el grupo clasificado por Libman como "Bacteria free Stage".

De la clasificación de Libman-Friedberg tomaré para mi relato la endocarditis bacteriana; que se subdivide en dos grandes grupos: aguda y sub-aguda, di-

ferenciándose ambas no sólo por su cuadro clínico sino también, por su etiopatogenia y por la anatomía patológica; y de ambas me referiré in extenso sobre la endocarditis bacteriana sub-aguda.

— — —

### Sinonimias

La endocarditis bacteriana sub-aguda, ha recibido numerosas designaciones: Desde Ormenrod se llamó úlcero vegetante para diferenciarla del carácter puramente vegetante de las endocarditis reumáticas, pero exámenes posteriores dieron a conocer que las ulceraciones no son constantes en la endocarditis bacteriana sub-aguda.

Más tarde Osler las llamó malignas para diferenciarlas de los casos relativamente benignas producidas por la fiebre reumática, pero la palabra maligna podía confundir, pues es sabido que antes de la incorporación de los nuevos antibióticos, a pesar de ser una enfermedad grave no era irremediablemente fatal.

Luego se la denominó endocarditis séptica queriendo significar con ello, que la endocarditis bacteriana sub-aguda era episodio virulento séptico de la endocarditis reumática; esta denominación no fué aceptada porque daba por tierra el hecho de que la endocarditis bacteriana sub-aguda se injertaba en corazones no reumáticos, como ser las cardiopatías congé -

nitias, hecho altamente comprobado.

Schottmüller la llamó endocarditis lenta, suponiendo que era la respuesta al estreptococo viridians, hasta que se descubrió que cualquier germen es capaz de producir la endocarditis bacteriana sub-aguda.

Por último Libman y Friedberg, la denominaron: endocarditis bacteriana sub-aguda, designación que parece correcta en todos sus aspectos, significando con ello: 1º) Endocarditis, proceso inflamatorio del endocardio. 2º) Bacteriana, da cuenta de su teoría infecciosa. 3º) Sub-aguda, por su evolución generalmente prolongada del proceso.

— — —

**Etiología, Patogenia y Anatomía Patológica de la  
Endocarditis Bacteriana sub-aguda.**

**Diagnóstico:**

- a) diagnóstico precoz
- b) diagnóstico de certeza

**Evolución**

**Complicaciones de la Endocarditis Bacteriana Sub-  
aguda.**

Etiología Patogenia y Anatomía Patológica  
de la Endocarditis Bacteriana Subaguda

Etiología:

Se debe considerar aquí, en describir primero la frecuencia, la edad, el sexo, para luego detallar las causas predisponentes y las causas determinantes.

Frecuencia: La frecuencia de la endocarditis bacteriana sub-aguda es variable, según los distintos autores.

Según las estadísticas de Levine y Laws, sobre 148 cardiopatías reumáticas el 29 % padeció de esta temible enfermedad.

En cambio para Libman y Friedberg, sólo el 10 al 20 % de las cardiopatías reumáticas hacen endocarditis bacteriana sub-aguda.

No puede negarse, para tomar en cuenta su mayor frecuencia que en ciertas regiones, por ejemplo en Sud-América, es muy frecuente esta enfermedad en Chile, es rara en el Uruguay y relativamente frecuente en la Argentina.

Se ha tenido oportunidad de observar en Santiago de Chile, endocarditis bacteriana sub-aguda coexistiendo con carditis reumáticas activas, con nódulos de Aschoff típicos; estados que si bien no son excepcionales en nuestro medio son por lo menos raros y demuestran una mayor labilidad hacia la enfermedad, en las cardiopatías reumáticas de esas zonas, por intervención de algún factor hasta la actualidad desconocido.

En general la frecuencia con que se presenta la infección endocárdica, comprobada en numerosas autopsias, oscila entre 3,7 y 4,7 por ciento.

### Edad

La afección es muy rara en la infancia, aunque todos los años se citan un pequeño número de casos de la enfermedad en esta edad. Su frecuencia aumenta considerablemente en los adultos jóvenes, o sea en la edad más activa de la vida, observándose las dos terceras partes de los casos entre los 15 y 40 años.

En las personas ancianas disminuye notablemente el número de personas atacadas por dicha enfermedad.

### Sexo

En cuanto al sexo, casi todas las estadísticas señalan una ligera predominancia para el sexo masculino.

### Causas predisponentes

En la serie de Christian el 89 % de los casos de endocarditis bacteriana sub-aguda tenían cardiopatía reumática. En solo el 10 al 15 % se instala la enfermedad sobre una cardiopatía congénita; por ser pocos los enfermos con cardiopatía congénita que llegan a edad, en que es común se instale la enfermedad.

Menos frecuente es que la endocarditis bacteriana sub-aguda se instale en corazones con lesiones sífilíticas. Menos frecuente es todavía la enferme -

medad en corazones con lesiones degenerativas.

Muchos autores señalan en párrafos aparte sobre la poca posibilidad que tienen los enfermos diabéticos de adquirir la enfermedad

La endocarditis bacteriana sub-aguda en las cardiopatías reumáticas. Para muchos autores, entre ellos Von Glehn y Pappenheimer sostenían que la endocarditis reumática activa era pre-requisito para la producción de la endocarditis bacteriana sub-aguda, ó sea que debería encontrarse invariablemente la asociación con el nódulo de Aschoff; pero las estadísticas más satisfactorias han encontrado dicha asociación sólo en un 40 % de los casos.

Además la experiencia de muchos clínicos, ha demostrado, que la endocarditis bacteriana sub-aguda la hacen los reumáticos que mejor curaron de su lesión.

La observación minuciosa de muchos clínicos, han llegado a la conclusión que es raro que la enfermedad se instale en enfermos con lesiones orificiales combinadas mitral y aórtica; es igualmente raro que afecten a enfermos en que hay agrandamiento cardíaco o profunda alteración de su ritmo; fibrilación auricular, o cuando hay antecedentes de carditis reumática severas.

La mayoría de los autores están de acuerdo que están más expuestos a la endocarditis bacteriana sub-aguda, los enfermos que han tenido uno o dos brotes de carditis reumática ligera, que ha dejado como secuela un ligerísimo soplo sistólico de la punta, que

no tienen agrandamiento cardíaco, que no sufren disnea de esfuerzo y que son capaces de desarrollar una actividad física normal.

Estos hechos han llevado a sostener a muchos autores, que la endocarditis bacteriana sub-aguda, sobrevendría en válvulas deformadas, pero ya curadas del proceso reumático, sugiriendo que el mismo germen era el responsable de ambos procesos, que produciría la fiebre reumática en los sujetos alérgicos y la endocarditis bacteriana sub-aguda en los enfermos inmunizados; siendo responsable de todo ello el estreptococo.

Pero como la etiología estreptocócica del reumatismo no es aceptada por todos los investigadores y además es indudable que en un análisis severo, no es posible considerar como probada la transformación del estreptococo hemolítico en estreptococo viridians.

En conclusión se puede decir que la tesis que tiende a establecer la relación inmunológica entre el reumatismo y la endocarditis bacteriana subaguda ha sido prácticamente desechada.

#### Endocarditis bacteriana sub-aguda en las cardiopatías congénitas

En las cardiopatías congénitas, la instalación de la enfermedad puede dividirse en dos grandes grupos: En las cardiopatías congénitas cianóticas y las acianóticas.

En las estadísticas de Abbot prueban, que en el grupo acianótico hay una propensión a la misma con un porcentaje de 22, %, contra el 14 % encontrado en el grupo cianótico.

En el grupo acianótico la persistencia del conducto arteriovenoso es la cardiopatía congénita en la que se observa con mucha mayor frecuencia la enfermedad.

Se ha tomado como dogma decir, que la endocarditis bacteriana sub-aguda es extraordinariamente rara, sino imposible de hallar, en los casos de comunicación inter-auricular aislada.

#### Conclusión:

En términos generales tiende a aceptarse, en la actualidad que las mayorías de las endocarditis bacteriana sub-aguda se instalan favorecidas por la existencia de lesiones endocárdicas anteriores, como lo sospechaban desde muchos años antes Goodhart y Osler (1884).

Los que así opinan, explican su tesis diciendo que siendo la localización de la enfermedad preferentemente en las válvulas y como están éstas desprovistas de vasos, se harían ineptas para la reacción inflamatoria, en cambio en las lesiones crónicas la neoformación de vasos favorecería la instalación.

En una mínima proporción no se ha podido demostrar lesiones anteriores, considerando en este caso, que han existido micro-lesiones que pasan inadvertidas y que no se pueden demostrar.

### Causas determinantes

La causa determinante de la enfermedad es la localización en el endocardio del germen.

Cualquier germen conocido es capaz de engendrar la endocarditis bacteriana sub-aguda, pero en la mayoría de los casos, cerca del 90%, es producida por el estreptococo viridians.

El Comité Of the New York Heart Association, clasifica a los gérmenes en aquellos que provocan la forma agudas y sub-agudas:

Las formas agudas pueden producirlas	{	Estreptococo hemolítico
		Neumococo
		Estafilococo
		Gonococo

Las formas sub-aguda pueden producirlas	{	Estreptococo viridians
		hemophilus parainfluenzae
		Estafilococo aureus

Para nuestro estudio los gérmenes más importantes son los estreptococos.

El estreptococo es huésped habitual en el hombre, sobre la piel, y en la superficie de todas las mucosas.

En estado de equilibrio orgánico, el estreptococo es inofensivo, pero esta inocuidad se rompe cuando por causas o factores desencadenantes este equili-

brio se rompe.

De aquí el dogma que dice: "Los gérmenes que se encuentran en el cuerpo humano en estado saprófito se pueden transformar en patógenos en dos circunstancias: 1º) por exacerbación de su virulencia, o 2º) por debilidad de las defensas orgánicas. En las enfermedades eminentemente caquetizantes como ser las neoplasias, diabotes, nefritis, etc., en sus últimos períodos, pueden presentar el cuadro de Endocarditis bacteriana sub-aguda, por disminución de sus defensas.

No solamente estas enfermedades caquetizantes son capaces de romper el equilibrio organismo-germen, sino que tal condición puede ser establecida por cualquier traumatismo, ya sea éste, psíquico o físico.

Las septicemias estreptocócicas no se diferencian en nada en sus cuadros clínicos de las demás septicemias producidas por otros gérmenes.

El síndrome septicémico dado por el estreptococo, es generalmente completo y las variaciones que presentan en su cuadro clínico son debidas a varias causas, contándose entre ellas a) la intensidad de la infección, b) su poder patógeno, c) estado de las defensas orgánicas.

El diagnóstico de las septicemias estreptocócicas, no ofrecen dificultad cuando el cuadro clínico es completo y menos aún engoroso si conocemos su puerta de entrada.

✓ Pero en la mayoría de los casos será necesa -

rio para su diagnóstico el hemocultivo, para que no quede duda sobre el agente etiológico.

Muchos investigadores están de acuerdo en que las diferentes clases de estreptococos dan lugar a diferentes cuadros clínicos.

1ro. Formas sobre agudas	}	Estreptococo hemolítico
2do. Formas agudas		

3ro. Formas sub-agudas	}	Estreptococo Viridians
4to. Formas lentas		

5to. Formas Leves	}	Estreptococo hemolítico
-------------------	---	-------------------------

El pronóstico de las septicemias estreptocócicas es siempre severo y está en relación con su localización predominante, que puede ser desesperante si ésta se halla en el endocardio; otro tanto acontece con el bloqueo renal que nos llevará a la anuria y uremia.

Tiene extraordinaria importancia para producir el síndrome, la existencia en el organismo, de focos sépticos que actuando como puerta de entrada constituyen un constante peligro.

Muchos autores señalan el hecho<sup>N</sup> que durante las extracciones dentarias o pequeñas operaciones, como ser la amigdalectomía, se producen bacteriemias que unido al defecto valvular, se estaría en condiciones de producir la endocarditis bacteriana sub-aguda.

Los focos sépticos pueden encontrarse en cual-

quier parte del organismo.

Ejemplos:

Piel.

Antrax, Forúnculos, piodermatitis, etc.

Boca:

Amigdalitis, Caries dentarias, abscesos alveolares

Aparato respiratorio:

Infección de las fosas nasales, senos, laringe, traquea, bronquios y pulmones.

Aparato Digestivo:

Cualquier infección desde el esófago al recto.

Aparato Urinario:

Pielitis, Pielonefritis, cistitis, uretritis, etc.

Organos genitales:

Femeninos

Infección puerperal, Metritis, Endometritis, etc.

Para el tema tratado, nos interesa el estreptococo viridians en especial, que en el 90% de los casos, es el agente productor de la Endocarditis bacteriana sub-aguda.

Para muchos investigadores no todos los estreptococos viridians son el de Schottmüller, siendo esta variedad fatal; en cambio pueden curar las demás variedades.

La diferencia estriba según algunos bacteriólogos, en que cambiando de medios de cultivos el estreptococo viridians de Schottmüller, se presenta siempre

igual, cosa que no acontece con los demás estreptococos viridians que presenta cierto polimorfismo.

El estreptococo viridians tiene la propiedad de dar cultivos en placas de agar-sangre, con pequeñas colonias, bien circunscriptas, sin halo hemolítico, de color verde oscuro; suele formar pigmento verde de la hemoglobina, es escasamente o nada patógeno para los animales y es huésped a menudo de la cavidad bucal del hombre.

### Patogenia

La endocarditis bacteriana sub-aguda es producida en el 90% de los casos por el estreptococo viridians, dando el síndrome septicémico del tipo de infección que los franceses llaman a "pequeña orquesta", queriendo significar con ello lo poco atrayente del cuadro clínico a que da lugar.

La enfermedad nunca es primitiva en el sentido de que el germen de por sí determine la enfermedad endocárdica; siempre es necesario que el terreno esté preparado; es necesario, científicamente hablando una endocarditis preexistente, sobre la cual va a injertarse el estreptococo. La endocarditis preexistente es producida en la mayoría de los casos por la fiebre reumática; se puede decir, sin temor a dudas, que la enfermedad de Boullaud es la causa más común de esas endocarditis, pero no la única.

Pero a pesar de saberse que es necesario la endocarditis pre-existente y la septicemia estreptocócica, no se ha podido llegar a saber la patogenia de

la endocarditis bacteriana sub-aguda, es decir la localización del germen en el endocardio, y ello se justifica pensando que tal vez no sea un solo mecanismo el que interviene.

Todos los autores están de acuerdo en la primera parte del problema, es decir, que abierta la puerta de entrada se produce una diseminación del germen por el torrente circulatorio; es decir, se produce una bacteriemia.

Pero cual es la causa por la cual se produce la fijación del estreptococo viridians en el endocardio ?

Algunos autores, explican esta segunda parte del problema, de diferente manera:

Resumiré, en forma breve, las teorías más en boga:

Entre las teorías más aceptables científicamente, se encuentra: la teoría del desequilibrio del sistema retículo-endotelial; la teoría embólica, la teoría alérgica y la teoría llamada de ataque de afuera adentro.

#### Teoría del desequilibrio del sistema retículo-endotelial

Los autores de esta teoría, explican que las endocarditis, desarrolladas a expensas de endocardio indemnes, se verían favorecidas por una reacción anormal del sistema retículo-endotelial; siendo este un sistema de defensa en estado normal reacciona con-

tra los gérmenes destruyéndolos y absorbiendo sus productos de deshechos; pero al encontrarse en un desequilibrio se vuelve fácilmente atacado por los gérmenes.

#### Teoría embólica

Koster explica su teoría de la siguiente manera: los gérmenes llegarían a las válvulas, su sitio de predilección, por las arterias coronarias por simple mecanismo embólico. Este mecanismo se explicaría en las válvulas previamente enfermas, en donde hay vasos neoformados, pero no se podría explicar en válvulas indemnes, que se hallan desprovistas de ellas. Además se le critica a esta teoría, porque el endocardio parietal que está tan ricamente vascularizado es raramente atacado.

#### Teoría de ataque de adentro afuera

Klebs y Tato establecen que la fijación en las válvulas de los gérmenes, se haría adhiriéndose estos directamente sobre el endocardio, llevados por la corriente sanguínea y favorecidos por el roce provocarían pequeños traumatismos que serían aprovechados para la fijación de los mismos.

#### Teoría alérgica

Los autores de esta hipótesis explican su teoría con experimentos realizados en conejos y cobayos, en los cuales después de haberlos sensibilizados contra el germen a utilizar, se consiguieron reproducir en la mayoría de los animales la endocarditis; dando

como conclusión que el estado alérgico de las células del endocardio sería una causa favorecedora para la fijación de las bacterias (Koch, Hedley y Rose).

---

### Anatomía Histológica

Por su topografía se dividen las lesiones inflamatorias del endocardio en valvulares; endocarditis valvular, de ordinario denominada simplemente endocarditis; inflamación del endocardio parietal y la inflamación de las cuerdas tendinosas; endocarditis cordal, en la cual suele haber además inflamación valvular concomitante.

Como normalmente las válvulas carecen de vasos se manifiesta la inflamación exclusivamente por una exudación muy circunscripta de los vasos adherentes a las válvulas y principalmente por la proliferación del tejido, prescindiendo de la neoformación de vasos; en cambio en la endocarditis parietal, cuyo endocardio está vascularizado, están mucho más acentuados los procesos exudativos.

Atendiendo a las lesiones anatómicas se clasifican las endocarditis en: Endocarditis verrugosa o tromboendocarditis simple que se caracterizan por la formación de trombos verrugosos; y la endocarditis ulcerosa o séptica que consiste en extensas ulceraciones y destrucciones valvulares.

Muchas veces las endocarditis evolucionan en for-

de múltiples agudizaciones episódicas, notándose en ambas endocarditis, al lado de lesiones ya curadas, lesiones inflamatorias recientes, constituyendo lo que se denomina endocarditis recurrentes.

La causa más común de endocarditis verrugosa es especialmente el reumatismo articular y asienta casi exclusivamente en la válvula mitral.

La endocarditis ulcerosa se diferencia de la endocarditis verrugosa en que el proceso ulceroso no se circunscribe al borde libre y superficial de la válvula, sino que rápidamente se profundiza provocando la destrucción ulcerosa del borde valvular; más tarde sobre dichas ulceraciones se precipitan masas trombóticas extensas y que constituyen un signo característico de la enfermedad.

En muchos casos, si bien no en la mayoría, se desarrollan las endocarditis ulcerosas sobre válvulas ya lesionadas, precisamente sobre la denominada endocarditis fibrosa o sea en una endocarditis verrugosa ya curada.

Esto se refiere especialmente a la endocarditis ulcerosa de curso atenuado, la endocarditis lenta, que por lo común es producida por el estreptococo viridians. En tales casos suele encontrarse junto a antiguos engrosamientos fibrosos de las válvulas, las lesiones ulcerosas recientes.

La endocarditis bacteriana sub-aguda presenta lesiones que se caracterizan por su aspecto úlcero-vegetante.

Estas lesiones se localizan especialmente en el corazón izquierdo y las válvulas son las mayormente lesionadas, y de ellas la mitral y aórtica.

Al principio asientan generalmente sobre una válvula, pudiendo pasar a las otras interesando en su avance al endocardio parietal, como así también a las cuerdas tendinosas.

Las endocarditis bacterianas sub-agudas se caracterizan por un tipo de lesión con marcada tendencia a la destrucción, del tipo úlcero vegetante.

En las endocarditis bacterianas sub-agudas los procesos destructivos predominan sobre los procesos productivos.

Macroscópicamente se caracterizan por la presencia de vegetaciones y ulceraciones. Aquí las lesiones no permanecen superficiales, sino que se profundizan produciéndose así un ataque al endotelio valvular que se destruye, produciendo desgarros superficiales irregulares y perforaciones.

Sobre las úlceras se depositan trombos, de distintos tamaños, irregulares, cuyas formas son a veces sessiles y otras veces pediculados, que flotan y que pueden desprenderse.

Cuando la destrucción de las válvulas es muy grande están desprendidas flotando libremente; esto y las ulceraciones es lo que da lugar a la insuficiencia valvulares.

Microscópicamente se encuentra en el cuerpo de las vegetaciones tejidos de granulación y en su centro

recubierto por leucócitos y fibrina.

Si las zonas vecinas no lesionadas están engrosadas por tejido fibroso los gérmenes se ubican en la superficie de las vegetaciones y en la profundidad de las válvulas.

### Sintomatología

#### Diagnóstico precoz

Hacer diagnóstico precoz en la endocarditis bacteriana sub-aguda es de extraordinaria importancia; 1º) porque resultará una terapéutica más efectiva y 2º) porque evitan las numerosas complicaciones a que da lugar la enfermedad.

La iniciación de la enfermedad es lenta e insidiosa; puede pasar inadvertida por el enfermo y el médico en gran parte de su evolución y puede llegar a tener durante su evolución un curso netamente ambulatorio.

Por lo general la iniciación y la evolución de la endocarditis bacteriana sub-aguda depende de dos grandes factores: 1ro) de la virulencia del germen y 2º) de la susceptibilidad del paciente. Se dice que una afección muy virulenta y en un paciente susceptible le determina una septicemia rápidamente fatal, presentándose entonces en estos enfermos los signos y síntomas de la enfermedad desde el comienzo, pasando difícilmente inadvertida. En tanto que un germen poco virulento y en un sujeto poco susceptible, originan

cuadros clínicos escasamente frondosos, difíciles de reconocer, pasando la enfermedad inadvertida y sin diagnóstico durante mucho tiempo, hasta que una de las complicaciones de la endocarditis bacteriana subaguda nos pone sobre la pista de la misma.

Para recalcar lo antedicho, citaré un caso del libro de Jimenez Díaz. Se trata de un enfermo de 18 años de edad, natural de la provincia de Madrid, que viene notando desde hace dos años, cierto cansancio con flojedad de brazos y fatiga después de andar, y sobre todo cuando hace esfuerzos en bicicleta. Sin embargo, a estas molestias no les ha dado importancia porque realmente no la tiene. Pero hace poco tiempo que un día, al levantarse notó de repente que no veía bien, había zonas del campo visual que le habían desaparecido por completo del ojo derecho; consultó al especialista donde le apreciaron una embolia de la temporal inferior. Por lo demás no se ha quejado de otra cosa; pero con el objeto de que se le averigüe si esta embolia tiene relación con algún proceso general nos lo han enviado de aquella consulta.

Se trata de un individuo bien constituido, simplemente con hábitos asténicos, con aspecto francamente hipotónico, con intensa acrocianosis y con pulso absolutamente normal, rítmico, quizás un poco lábil, indicando en algunos momentos arritmia respiratoria, y francamente hipotónico. Pero la exploración del corazón a la percusión no demuestra aumento de tama-

2

no, ni la auscultación da nada patológico, pudiéndose se decir a lo sumo que tiene refuerzo del segundo tono pulmonar. En el ortodiagrama se puede encontrar todo lo más una pequeña hipertrofia del ventrículo izquierdo, aunque no se trate de una cosa muy segura, porque este mismo aspecto de corazón como ustedes saben lo ofrecen individuos sanos sobre todo sujetos con distonía vegetativa y con neurosis cardíaca. En este enfermo no hay siquiera manifestaciones de este tipo.

Si queremos ahots, enfrente de todos esos datos, hacer diagnóstico, nos encontramos un poco perplejos; por una parte el enfermo ha tenido una embolia de una de las arterias retinianas; por otra parte no se queja absolutamente de nada del aparato circulatorio y nosotros lo exploramos con toda detención y no encontramos absolutamente nada. De modo que diríamos que este sujeto esté completamente sano de su corazón y por lo general de su aparato circulatorio.

Pero hecho el electrocardiograma, presenta este trastorno que indica con toda la seguridad de la existencias de un trastorno en el miocardio. Ahora bien, este enfermo tiene trastornos electrocardiográficos ya que no clínicos de una miocarditis. Es verdad que una miocarditis puede dar lugar a un fino émbolo que asentando en la temporal anterior le haya producido su fenómeno ocular. Es absolutamente seguro, que tiene una miocarditis y esa miocarditis tie-

ne que ser satélite de una endocarditis que no da todavía síntomas de auscultación, porque el miocardio no puede de por sí dar émbolos.

Tiene mucho interés este caso, por varias razones; la primera porque es un ejemplo de endocarditis que todavía no ha producido una destrucción y retracción de las válvulas para que se perciba en la clínica y por consiguiente además endocarditis que no da síntoma de actividad y sin embargo es evidentemente activa, puesto que depara émbolos al círculo.

Se trata de un tipo de endocarditis de éstas que se van haciendo muy lentamente en un trabajo de numerosos años y pasará seguramente mucho tiempo antes de que a este enfermo se le ausculte la lesión. Nadie sospecharía que éste sea un enfermo circulatorio y dentro de tres, cuatro o más años en un examen se podría diagnosticar su lesión mitral que ahora no se diagnostica. Bien podría pensarse en una endocarditis del tipo de endocarditis lenta.

Los síntomas más importantes para el diagnóstico son:

Fiebre: La fiebre dura muchos meses y adopta generalmente la curva del tipo séptico, con  $37^{\circ}$  a  $37^{\circ} \frac{1}{2}$  por la mañana y  $38^{\circ}$  a  $39^{\circ}$  por la tarde. Esta fiebre es muy irregular, siendo a veces una simple febrícula y presentando a veces episodios agudos con fiebre alta en la cual se intercalan pausas de apirexia, simulando por este motivo la curva térmica de la fiebre ondu-

lante en la mayoría de los casos puede ir acompañada de escalofríos y sudores profusos generalmente nocturnos, todos estos síntomas son a menudo bien tolerados por los enfermos al principio; se agrega luego malestar general y astenia que se van acentuando a medida que transcurre el tiempo y obligan al enfermo a guardar cama.

A medida que la enfermedad avanza, van llamando la atención tanto al médico como al enfermo, que además de la fiebre se le agregan otros síntomas como ser, pérdida de peso, palidez, los sudores profusos, la disnea de esfuerzo, y como a este cuadro se le agrega muy a menudo la tos, se llega a diagnosticar Tuberculosis Pulmonar.

Puede encontrarse durante su evolución en la endocarditis bacteriana subaguda otros síntomas generales como ser, dolores vagos difusos, musculares y articulares, a veces verdaderas artralgias, que harían pensar en una reactivación reumática; si hubiera participación objetiva de las articulaciones, pero a pesar de ello el diagnóstico diferencial entre ambos cuadros clínicos está a veces lleno de dificultades.

#### Hígado:

El hígado es generalmente, grande, blando y doloroso.

#### Bazo:

El bazo en la endocarditis bacteriana sub-aguda se modifica de la siguiente manera: es al principio un bazo ligeramente agrandado, blando e indoloro, ha-

ciendo más tarde en un período más avanzado, duro doloroso y a veces llega a tener dimensiones enormes.

No hay acuerdo entre los autores de la frecuencia en la existencia del bazo grande, siendo para muchos de ellos un signo diferencial con la endocarditis abacteriana de Jiménez Díaz.

La esplenomegalia reflejaría el estado infeccioso o sería debido a infartos microbianos.

#### Sangre.

En la sangre existe anemia secundaria muy marcada, asumiendo el tipo de anemia hipocrómica, que depende en gran parte del aumento de la hemólisis y en parte del escaso poder regenerativo medular (anemia aplásica); por lo que se refiere a la serie blanca se observa escasa leucocitosis (a veces leucopenia) con marcada monocitosis. La anemia que presenta la endocarditis bacteriana sub-aguda es precoz e intensa y proporciona una serie de síntomas dependientes de ella, como ser: palpitaciones, vértigos, estados lipotímicos, etc.

También por ella es debido el color sucio terroso que presentan los enfermos: fué Libman quien describió la coloración "café au lait" que estos enfermos presentan en la piel de la cara.

Pero para muchos autores dado la inconstancia con que se presenta esta coloración, le llegaron a negar todo significado.

#### Manifestaciones cutáneas:

Entre las manifestaciones cutáneas, que puede

presentar la endocarditis bacteriana sub-aguda son: las petequias, los nódulos de Osler, el signo de Pastelle, la prueba de Frugnoni-Giugni, hemorragias sub-ungueales y las manchas de Janeway.

#### Petequias:

En el 80 % de los casos se encuentran petequias; las que se presentan con un centro blanquesino son más patognómicas. Se las hallan de preferencia en la conjuntiva, especialmente en las inferiores, donde hay que buscarlas siempre.

#### Nódulos de Osler:

Son como su nombre lo indica pequeños nódulos que aparecen en las extremidades de las manos y de los pies, de color rojizo con un punto gris central generalmente doloroso.

Duran a veces alrededor de algunas horas, pero generalmente desaparecen a los dos o tres días; aunque el dolor en estos casos subsiste solamente 24 a 36 horas, después de haberse hecho manifiesto.

El paciente que lo ha padecido una vez predice su aparición por la sensación dolorosa que experimenta, aunque a veces no se presentan los nódulos, quedando todo en la sensación dolorosa despertada.

Los nódulos de Osler han sido considerados como embolias microbianas, desprendidas del corazón, aunque para muchos autores pueden presentarse sin embolias considerando en este caso su aparición como consecuencia de una arteriocapilaritis endotelial proliferativa generalizada.

Los nódulos de Osler aparecen en el 40 al 50 % de los enfermos con endocarditis bacteriana sub-aguda.

Los nódulos de Osler han sido denominados también, falsos panadizos, por no dar nunca supuración.

Signo de Patella:

En la sangre de estos enfermos se encuentran grandes células de tipo endotelial. Frotando el lóbulo de la oreja antes de extraer la sangre, se observa que el número de células aumenta, aumento que es debido a la fragilidad capilar que presentan estos enfermos.

Prueba de Fraxoni-Giugni:

Realizada la prueba del lazo, para provocar el fenómeno de Rumpel-Leede (signo del lazo positivo), aparecen pequeñas petequias, expresión también de la fragilidad capilar.

Hemorragias sub-ungueales:

"Splinter finger nail" de los ingleses. Son hemorragias lineales debajo de la piel de la uña; son lesiones parecidas a las que produce una astilla introducida debajo de la piel. Según los autores ingleses son de alto valor diagnóstico.

Manchas<sup>de</sup> Janeway :

Son manchas que aparecen en la palma de la mano y en la planta de los pies. Se diferencia de los nódulos de Osler en que no son dolorosos y son a veces confluentes y se cuentan en gran número.

### Dedos en platillo de tambor:

En la endocarditis bacteriana sub-aguda se desarrolla la deformación hipocrática de los dedos de la mano y de los pies.

Estos dedos en palillo de tambor, se diferencia de la misma deformación que aparece en las cardiopatías congénitas y en las enfermedades pulmonares en que no hay cianosis y además las uñas no se incurvan en forma tan pronunciada como lo hacen en estas dos últimas enfermedades (hipocratismo pálido).

### Diagnóstico de certeza

Con los signos y síntomas más arriba detallados y que se presentan en la mayoría de los cuadros clínicos, más o menos completos de la endocarditis bacteriana sub-aguda; será generalmente fácil el diagnóstico de la enfermedad actual.

No obstante ello, muchas veces pueden plantearse dificultades en el diagnóstico; por el predominio en el cuadro clínico de manifestaciones generales del tipo infeccioso, que por su frondosidad puede hacer relegar a un plano posterior las manifestaciones endocárdicas, primero por ser estas poco llamativas o ser detenido por un elemento que forma parte del cuadro general, como ser la fiebre, la anorexia, la anemia, la fatiga, etc.

Es así que durante su evolución es preciso eliminar una serie de diagnósticos que acarreen consecuencias fatales para el enfermo.

Los distintos diagnósticos que nos plantea

son:

La tuberculosis pulmonar: por su pérdida de apetito, sus sudores profusos, especialmente nocturno, la anorexia, y su febrícula agregándose generalmente la tos.

Paludismo:

Por su fiebre irregular, poco elevada 38,5° a 39° grados, discontinua, con intervalos de apirexia de 1,2,3 ó más días; precedida por escalofríos y sudores (estos dos últimos síntomas son inconstantes en la endocarditis bacteriana sub-aguda). Además debe agregarse para su confusión la anemia y la esplenomegalia.

Con la fiebre tifoidea:

Nos hace pensar en ésta enfermedad por sus diarreas, fiebre y cefaleas.

Con algún proceso renal:

Por su hematurias.

Para llegar al diagnóstico de certeza, es necesario contar por lo menos con 2 hemocultivos positivos.

El agente patógeno puede ser aislado, de la sangre, en más de un 90 % de los casos, en que se presenta el cuadro clínico de la enfermedad.

Hemocultivo: su interpretación e importancia

diagnóstica: En la era previa a la incorporación de los antibióticos, la positividad del hemocultivo era prácticamente del 90 %. Libman señala en 1912, 73

hemocultivos positivos sobre 75 casos tratados.

En la época actual, las cosas han cambiado; es raro en los hospitales que se obtenga una proporción tan alta de hemocultivos positivos y la razón primera para explicar esa negatividad es para muchos autores como Jimenez Díaz, de orden técnico, pues existe que en muchos cultivos son negativos por el hecho de que la siembra se hace en medios líquidos, resembrando luego en medio sólido, en el laboratorio, indicando este autor que la siembra debería hacerse en medios sólidos o líquidos en la cama del enfermo.

Además otros autores explican la negatividad del hemocultivo, diciendo que es raro que un enfermo hospitalizado no haya recibido tratamiento de antibióticos antes de su internación; esto traería como consecuencia que un gran número de ellos, el examen bacteriológico en ese momento resultaría negativo, debido a que los gérmenes se encuentran en la llamada fase de inhibición, a pesar de no haber perdido su capacidad de desarrollarse, en cuanto se adaptan al antibiótico usado. Esto explica de manera casi concluyente los hemocultivos en los cuales el germen se desarrolla tardíamente, excediendo con creces el período de incubación de cada uno de ellos.

Se ha pensado también que el examen bacteriológico negativo sería debido a que la enfermedad podría estar en el período bacteriano y se tendría que sacar sangre al enfermo en el momento de mayor fiebre.

A este concepto se habían adherido muchos clí-

ricos; hasta que Jimenez Díaz y otros manifestaron que en los enfermos por ellos estudiados, el examen bacteriológico negativo se repitió hasta en el momento de mayor fiebre.

Esto les ha permitido decir que la sangre puede ser extraída en cualquier momento aún sin fiebre alta, añadiendo además que un hemocultivo negativo, aunque lo hayan repetido veinte o más veces.

Jimenez Díaz en una reseña que presenta sobre hemocultivos, concluye diciendo que sobre 90 casos de endocarditis bacteriana sub aguda en 48 o sea en el 56 % de los casos obtuvo hemocultivos positivo, siendo en los demás negativo.

Analizando este autor los casos que sistemáticamente daban hemocultivos negativos, llegó a componer el cuadro de endocarditis abacteriana sub-aguda.

Además Libman describió en 1912 una entidad distinta de la endocarditis bacteriana sub-aguda. En estos pacientes las bacterias han desaparecido de la sangre, pero el enfermo cae víctima de las secuelas de la enfermedad.

La importancia del hemocultivo tiene además de certificar el diagnóstico, aislar el germen productor de la enfermedad para determinar en él: a) la sensibilidad del germen a los agentes antibacterianos. b) determinar la resistencia del germen a la droga empleada.

#### Sensibilidad del germen:

Los mejores resultados con la droga empleada

se obtendrán en los casos en los cuales el germen productor de la enfermedad sea sensible a la misma.

Es raro que el enfermo de endocarditis bacteriana sub-aguda sea infectado por estreptococo resistente a la penicilina.

Muchos estudiaron que cuando la bacteria es inhibida con 0.05 de unidades oxford de penicilina por cm<sup>3</sup>. y aún menos es posible obtener resultados halagadores. Pero si requieren 0.10 unidades oxford o más por cm<sup>3</sup>. para la inhibición los éxitos de curación disminuyen considerablemente a pesar de usar grandes dosis antibióticas.

Vemos por lo tanto la importancia de conocer la sensibilidad del germen a la droga, primero por su importancia pronóstica y segundo por usar una terapéutica activa, pues con el descubrimiento de varias clases de penicilina como ser la G, la X, la estreptomina, la terramicina, etc., es posible determinar la sensibilidad del germen por alguna variedad de penicilina o por los demás antibióticos.

#### Determinación de la resistencia del germen:

Hasta la actualidad se tiene poco porcentaje de agentes bacterianos que sean resistentes a la penicilina.

Pero ya puede adelantarse que esta resistencia va en aumento por causas aún desconocidas.

#### Evolución

En la evolución de la endocarditis bacteriana sub-aguda, el médico debe guiarse por la respuesta

clínica que da lugar la terapéutica instituída.

Inmediatamente después de la aplicación de varias dosis de penicilina, se produce una evidente mejoría del estado general; renace el apetito, aumenta la fuerza y disminuye la fiebre todo lo cual hace hacer la esperanza por parte del enfermo de una rápida curación.

La fiebre desaparece a los pocos días.

A veces, en pleno tratamiento, hay un repunte febril que nos debe hacer pensar en la producción de una embolia. Otras veces este repunte febril es debido a la reacción focal en el sitio de la inyección o puede ser debido a las impurezas de la droga.

A las 4 semanas, si el hemocultivo se mantiene negativo, se suspende la droga aunque persista una pequeña febrícula que es debido a la mayoría de los casos al efecto pirotógeno de la penicilina.

Otras veces persiste la temperatura, la cual nos hace pensar en que la enfermedad no responde al tratamiento porque: a) en que la dosis de penicilina es suficiente o b) porque el germen se ha hecho penicilinoresistente.

La anemia mejora paulatinamente en el curso del tratamiento, pero a veces para completar a éste es necesario recurrir a las transfusiones de sangre.

En el curso del tratamiento es posible disminuir la esplenomegalia, el hígado vuelve a sus límites normales y progresivamente se nota la desaparición del hipocratismo digital.

La aparición de petequias, es por lo general

índice de que la enfermedad subsiste. Si el tratamiento es eficaz a la semana ya no se nota la aparición de las petequias.

La bacteriemia desaparece generalmente, después de varios días de iniciado el tratamiento; por lo cual los hemocultivos permanecerán negativos durante el curso de la enfermedad. Los hemocultivos deben realizarse por lo menos una vez por semana y hasta un mes después de haber cesado el tratamiento.

Si algún hemocultivo resultara positivo, este indica un fracaso de la terapéutica instituída y es necesario duplicar la dosis utilizada de penicilina y hacer la medicación conjunta con estreptomicina y terramicina.

Durante la evolución de la enfermedad pueden aparecer fenómenos debidos a alguna embolia; se debe prever al médico de estos accidentes hasta 8 ó 10 semanas después de interrumpido el tratamiento.

#### Estado del Corazón:

Las lesiones valvulares tienen importancia pronóstica por su intensidad y extensión. De la endocarditis bacteriana Sub-Aguda puede curar pero debido a las lesiones valvulares puede morir, como consecuencia de una insuficiencia cardíaca irreductible.

#### Estado del Riñón:

Las lesiones renales ponen un antecedente en la evolución de la enfermedad, porque este puede curar de su endocarditis bacteriana sub-aguda, no obstante fallecer de una lesión renal que a la larga lo lle-



vará a la anuria.

Complicaciones de la endocarditis  
bacteriana sub-aguda

Entre las complicaciones más importantes producidas por la endocarditis bacteriana sub-aguda, figura la insuficiencia cardíaca, de la cual el enfermo puede morir a pesar de curar de su endocarditis.

La insuficiencia cardíaca, es la resultante del estado infeccioso, del daño valvular y de la anemia concomitante.

Otras de las complicaciones provocadas por la Endocarditis Bacteriana sub-aguda, son las embolias, debidas a trombos que se encuentran en las válvulas dañadas, que al desprenderse son arrastradas por el torrente circulatorio por todo el organismo hasta detenerse en algún vaso dando los distintos síndromes que dependerá del territorio que dicho vaso tenga bajo su dependencia.

Los síntomas que dan lugar las embolias, dependen de la localización de la embolia, lo que da lugar a cuadros más o menos graves.

Los trombos desprendidos del corazón izquierdo pueden dar las siguientes complicaciones.

Embolias de las ramas coronarias:

Dan lugar al infarto de Miocardio con el cuadro típico a que da lugar: dolor retro-esternal, shock periférico, taquicardia, temperatura, etc.

Embolias cerebrales:

Pueden dar lugar según los vasos afectados a: ictus; hemiplejias, afasias, etc.

Embolias retinianas:

dan lugar a trastornos visuales, hemorragias retinianas, cegueras, etc.

Embolias renales:

Dan el cuadro de nefritis focal, con hematuria, dolor agudo lumbar sin albuminuria, cilindros, ni otros síntomas de nefritis difusas.

Estos trastornos no traen disminución del valor funcional del riñón.

Embolias intestinales:

Las embolias de los vasos terminales de la mesentérica, dan lugar a los cuadros clínicos, debido al infarto de una porción de intestino.

Embolias cutáneas:

Dan lugar a veces a eritemas y otras veces a púrpuras, que se localizan preferentemente en los miembros y en el tronco.

Los trombos desprendidos del corazón derecho dan lugar a embolias pulmonares, cuya gravedad depende del calibre del vaso afectado.

La embolia de los vasos pulmonares da lugar a un cuadro agudo debido al infarto del Pulmón con: puntada de costado, tos expectoración hemoptoica, etc.

Condiciones favorecedoras y su profilaxis

- a) en los enfermos con cardiopatías  
reumáticas
- b) en los enfermos con defectos con-  
génitos del corazón.

### Condiciones favorecedoras y su profilaxis

Las condiciones favorecedoras con su tratamiento son en orden de importancia:

Endocarditis Bacteriana Sub-aguda en Endocarditis Reumáticas:

Endocarditis Bacteriana Sub-aguda en un reumatismo cardíaco inactivo:

Es prudente en este caso esperar el hemocultivo.

Una vez realizado éste y dar resultados positivos se iniciará el tratamiento con penicilina con 600.000 unidades diarias, en inyecciones intramusculares cada 3 horas. El tratamiento durará alrededor de 4 semanas, si durante la evolución de la enfermedad se encontrará algún hemocultivo positivo, se duplicará la dosis de penicilina y la prolongación del tratamiento.

Endocarditis Bacteriana Sub-aguda en un reumatismo crónico con insuficiencia cardíaca

En estos casos la terapéutica suele fallar. Los síntomas de endocarditis pueden curar o mejorar pero como en estos casos la destrucción valvular es tan grande que el enfermo fallece con los signos de insuficiencia cardíaca irreductible.

El tratamiento con penicilina debe ser intenso desde el comienzo, llegando hasta 2.500.000 unidades diarias en inyecciones intramusculares cada 3 horas.

Además se hará el tratamiento correspondiente a la insuficiencia cardíaca.

Endocarditis Bacteriana Sub-aguda en las cardiopatías congénitas acianóticas:

Endocarditis bacteriana-subaguda en un corazón con persistencia del conducto arteriovenoso.

Además del tratamiento con penicilina se completará este con la ligadura quirúrgica del ductus.

Endocarditis Bacteriana sub-aguda en corazón con comunicación interauricular.

Se hará inyecciones de penicilina, intramusculares cada 3 horas.

Endocarditis Bacteriana sub-aguda en corazón con coartación de aorta:

El tratamiento general con penicilina, le seguirá la operación de Crawford-Gross

Endocarditis Bacteriana sub-aguda en las cardiopatías congénitas cianóticas.

Los autores están de acuerdo con iniciar el tratamiento con grandes dosis de penicilina y señalan que el hemocultivo en estos casos es generalmente negativo, por lo que le agregan 1 gramo de estreptomina diaria.

Profilaxis

Prevenir es curar: Guiados por este dogma los clínicos modernos se asignan gran importancia al tratamiento profiláctico de la endocarditis bacteriana sub-aguda.

Profilaxis en los enfermos reumáticos: Como la endo-

carditis bacteriana sub-aguda se instala generalmente en enfermos reumáticos, tiene gran importancia en estos enfermos prevenir la infección; especialmente en los enfermos que presentan lesiones orificiales del mismo origen.

Para las medidas preventivas deben usarse las sulfamidas.

Antes se usaba la sulfadiazina o la sulfamerazina, que eran las drogas de elección, a las dosis de 1 gramo diario. En la actualidad se usa una mezcla de sulfamidas constituidas por sulfadiazina-sulfamerazina-sulfatiazol. El empleo de estas mezclas se supone un progreso en la práctica diaria, puesto que en la práctica diaria, puesto que en la solución cada componente se conduce como si estuviera solo y no influencia en la solubilidad de los otros lo que disminuye el peligro de precipitación renal.

Los autores no están de acuerdo sobre el tiempo de administrar la droga, pues algunos la suministran durante los 3 meses de invierno a la dosis de 1 ó 2 gramos diarios. Los norteamericanos emplean esta terapéutica durante un año seguido pues dicen que si bien es cierto que las infecciones por estreptococos se producen con mayor proporción en el invierno, es bien cierto también que las infecciones banales producidas en otras épocas del año, son capaces de originar la enfermedad.

Dicen también que el suministro de la droga en forma interrumpida trae como consecuencia la sensibili-

zación del organismo.

Durante el tratamiento con sulfamida hacer durante un mes y por lo menos una vez por semana el control de la fórmula blanca y el recuento de hemáticas suspendiendo la medicación a la menor modificación de éstas.

Profilaxis en las cardiopatías congénitas: Los defectos congénitos del corazón son capaces del permitir el desarrollo de la endocarditis bacteriana sub-aguda.

Entre los defectos congénitos, el conducto arteriovenoso, es raro pero donde la cirugía oportuna da resultados extraordinarios.

La mayoría de estos enfermos fallecen de endocarditis. En la actualidad el porcentaje de mortalidad quirúrgica es de 7,7 % en los casos no infectados; elevándose este porcentaje a más de 50 % en los casos infectados. Analizando el resultado quirúrgico antes o después de la infección es que debemos aconsejarla antes del desarrollo de una endocarditis.

Profilaxis con respecto a la extirpación de focos sépticos.

Se ha estimado que aproximadamente el 25% de los casos de endocarditis bacteriana sub-aguda, es consecutiva a las extracciones dentarias o alguna otra manipulación dental en las últimas semanas anteriores a la instalación de la enfermedad.

El peligro de bacteriemias aumenta cuando se practica la extracción dentaria en encías infectadas y se hace la extracción de más de un diente.

Le siguen luego en orden de importancia para producir bacteriemias además de las extracciones dentarias, las amigdalectomías, operaciones de los senos (maxilar, frontales, etc.) y las cistoscopías.

En los enfermos reumáticos, activos o inactivos o con o sin lesiones orificiales del mismo origen, que deben extraerse un diente, tratarse quirúrgicamente sus amígdalas, hacerse una cistoscopia, o someterse a una operación en sus senos, deben hacerse tratamiento preventivo, a base de sulfamida y penicilina.

Todos los autores están de acuerdo que si una vez desarrollada la enfermedad la droga de elección es la penicilina y no la sulfamida, está también de acuerdo que el tratamiento preventivo debe usarse la combinación sulfamida-penicilinas.

El método de tratamiento preventivo es dar al enfermo un gramo cada cuatro horas de la combinación sulfadiazina-sulfamerazina-sulfatiazol, y la administración también de 300.000 unidades de penicilina por día, dividida en ocho dosis durante cuatro días antes de la operación y cuatro días después después de la misma.

Se aconseja aumentar la dosis de penicilina a 100.000 unidades cada 3 horas desde 6 horas antes hasta 48 horas después de la operación.

Los focos sépticos existentes en cualquier parte del organismo serán tratados con tanta severidad como los anteriores.

## Medicamentos antibacterianos

Penicilina

Streptomina

Terramicina

Aureomicina

Cloromicetina

Otros agentes terapéuticos.

Progresos de los antibióticos

- 1876 - Tyndall describió la acción antagónica de los microorganismos, pero no reconoció la causa de la acción de los antibióticos.
- 1877 - Pasteur y Jourbert, notaron que las bacterias suspendidas en el aire inhibían el crecimiento del bacillus anthrax. Pasteur profetizó que este antagonismo bacteriano podría ser de valor práctico.
- 1887-88 - Garre y Freudenberg declararon que los medios en que crecen unas bacterias podrían volverse antisépticos para otras.
- 1896 - Cosio logró el primer aislamiento de las cepas provenientes de un antibiótico.
- 1899 - Emmerich y Low intentaron infructuosamente la terapia con Piocianasa preparada de viejos cultivos de Bacillus pyocyaneus.
- 1922 - Raistrick estudió prolijamente el metabolismo bacteriano. Sus observaciones ofrecieron las bases para el estudio de las sustancias antibióticas.
- 1929 - Fleming anunció el descubrimiento de la penicilina, un antibiótico inocuo al hombre, pero letal para muchos organismos productores de enfermedades.
- 1939 - Dubos informó del aislamiento de la gramicidina de eficaz acción in-vitro, pero inconveniente para su uso interno.

- 1941 - Florey desarrolla la aplicación clínica de la penicilina, demostrando que por su atoxicidad podría ser inyectada por vía parentérica para detener el crecimiento de las bacterias.
- 1944 - Waksman, Schatz y Bujie, anunciaron la estreptomomicina y declararon su efectividad contra muchas bacterias resistentes a la penicilina.
- 1948 - Duggar descubre la aureomicina y la descubre como activa contra rickettsias, ciertos virus y bacterias.
- 1949 - Waksman y Lechevalier aislan la neomicina. De uso clínico no probado.
- 1950 - Un grupo de investigadores anuncian el descubrimiento y desarrollo del último antibiótico, con un amplio espectro: La Terramicina, activa contra virus, rickettsias y protozoarios.

### Tratamiento de la-Endocarditis Bacteriana

#### Sub-ayuda

Haré primero una reseña del tratamiento desde hace algunos años hasta la actualidad.

Hace algunos años los clínicos se encontraban impotentes para detener el curso de la enfermedad, y una vez diagnosticada empleaban una serie de medicamentos contemporizadores que a nada conducían, transformándose los médicos en meros espectadores.

Sherf y Boyd, en su libro, decían (1934).

En lo referente al tratamiento de las endocar-

ditis no es nada brillante; por desgracia ningún método terapéutico puede influir de manera decisiva sobre el curso de la enfermedad y es aquí precisamente donde nos parece más sensato señalar lo limitado de nuestro conocimiento, ya que existen pocas enfermedades en que se pueda hacer mayor daño que en la endocarditis bacteriana sub-aguda, al emplear procedimientos intempestivos.

El diagnóstico podrá formular después de exámenes cuidadosos y reiterados.

No se conoce ningún tratamiento racional del cual pueden esperarse siquiera discretos resultados.

Forman legión los recursos que se han aplicado al tratamiento de la endocarditis bacteriana sub-aguda; mencionaremos especialmente las sustancias colorantes, las autovacunas de filtrados estreptocócicos; a la inmuno transfusión (Bas, Guy, Bornet, Levy, Weisman), o la inmuno transfusión asociada a la vacuno terapia (Woodley), a los arsenicales (selversan y cocodilato de sodio) a las transfusiones de sangre, a los rayos X, a las ondas cortas, la piritoterapia; en general los resultados obtenidos por ellos han sido pobres, pero sólo algunos de ellos son casi inocuos.

El mal no puede ser detenido y, en toda circunstancia, se hace difícil y delicado el procedimiento a seguirse con los familiares que el demanda el propio enfermo.

En la actualidad no se describe en los libros

esos desagradables cuadros clínicos por falta de una acción terapéutica eficaz, pues el tratamiento de la endocarditis bacteriana sub-aguda, ha evolucionado en forma maravillosa con la incorporación primero de la sulfamida-heparina, (Kelson, White); luego de la penicilina-heparina (Loewe, y colaboradores) y más tarde con la estreptomina, y más recientemente con la aplicación de la terramicina y aureomicina.

### Sulfamidas

Fue la primer droga que ha venido a revolucionar la terapéutica de las enfermedades infecciosas.

Historia: Hace 15 años, Mietzsch y Klaren obtuvieron el diamino-azo-benzol sulfaminado, derivado de la crisidina, y que conocido con el nombre de prontosil.

A Domagk le pertenece la gloria de emplear este producto para tratar las infecciones humanas.

Estas experiencias se realizaron luego en ratones: se les inyectaba por vía peritoneal el decuplo de las dosis mortal de gérmenes, (0,30 cc. de la solución al  $1 \times 10.000$ ), comprobándose que los ratones a quienes se les inyectaba en forma subcutánea prontosil, sobrevivían; en cambio los otros morían dentro de las 24 horas.

Más tarde este mismo autor empleó la droga en el hombre dando resultados sorprendentes en eripiselas, infecciones puerperales, forúnculos, etc.

Propiedades farmacológicas: Se presentan en forma de cristales blancos, inodoros, de gusto dulzaino. Es soluble en agua caliente, es de reacción neutra. Se absorbe con facilidad en general por el tubo digestivo, y lo hace con bastante rapidez y regularidad, esta condición es aprovechada para su administración, pues es la vía más usada.

Sabemos que la acción bacteriostática de las sulfamidas se debe a su interferencia con el metabo-

lismo de las bacterias, al ser acaparadas por éstas por analogía con el ácido para-amido-benzoico (A.P.A.B.).

El modo más íntimo de esta acción bacteriostática se conoce aunque no del todo por los trabajos de O'Meara y colaboradores, quienes han visto que en las fase logarítmica de crecimiento de las bacterias no se producen ciertos metabolitos; fuertemente reactivos de los que el más importante es el compuesto dienol, la glucorreductora; este compuesto muy reactivo e inestable, al unirse con el A.P.A.B., forma un compuesto estable no reactivo y que es capaz de hidrolisarse, liberando ambos componentes; así la célula bacteriana es capaz de almacenar la glucorreductora conforme se produce y utilizarla según las necesidades; evitándose así la pérdida de un metabolito intermediario esencial durante el crecimiento y defendiéndola de los efectos tóxicos de una sustancia tan reactiva.

Esta hipótesis la confirma al ver que el compuesto de glucorreductora y A.P.A.B., se utilizaba por los estreptococos como fuente de energía para su crecimiento. Por otro lado las sulfamidas se condensan también con la glucorreductora, pero estos productos son mucho menos soluble e hidrolizable y no pueden ser utilizados por los gérmenes como material energético para su crecimiento. Actuarían las sulfamidas reemplazando el A.P.A.B., combinándose con la glucorreductora y otros metabolitos intermediarios

e impidiendo su utilización por la célula, lo que se supone la detención súbita del metabolismo total de las células, adecuado especialmente para la reproducción.

Una vez detenida la fase de reproducción, las bacterias son objeto de fagocitosis; Wood y colaboradores han demostrado que aparte de la fagocitosis corriente existe otro tipo, que denominan fagocitosis de superficie que no requiere la presencia de opsoninas y que tendría lugar en las superficies rugosas; este fenómeno explicaría por ejemplo el efecto curativo de las sulfamidas en las Neumonías y su fracaso en los empiemas, donde la fagocitosis de la superficie es difícil de producirse por la lejanía de las paredes.

Siguiendo a Hawkin hay que tener presente para la elección del preparado los siguientes criterios: 1º) Actividad in vitro; el más activo es el sulfatiazol, después la sulfodiazina, sulfomerazina, sulfomezatina y por último la sulfopiridina. 2º) Altura y duración de la concentración en sangre, con el sulfatiazol es difícil mantener un nivel elevado en sangre dado su rápida eliminación lo que se consigna con pequeñas dosis y espaciadas de sulfodiazina, sulfomezatina, sulfomerazina, 3º) Tendencia a las reacciones tóxicas. Las menos tóxicas son la sulfomerazina y la sulfanilamida, poco tóxico la sulfadiazina y un poco más el sulfatiazol.

#### Vías de administración

La más usada es la vía oral. Puede usarse también

la vía parenteral, pero su eficacia no es mayor que la vía oral, pero tiene la ventaja de aplicación en enfermos con intolerancia gástrica o en situación de coma, volviéndose a la vía oral cuando dichas circunstancias cesen.

#### Elección de Sulfamida o Penicilina.

Ambos productos son eficaces aunque de una manera desigual, en infecciones por cocos Gram-positivos y negativos (estreptococos hemolíticos, neumococo, estafilococo, estreptococo viridians, meningococo y gonococo. Hay otras en que actúan más las sulfamidas y no la penicilina (colibacilos, influenza, friedlander y ducrey), y finalmente hay otros que responden solamente a la penicilina (sífilis, framboesias, gangrena gaseosa). Dentro del primer grupo debe darse preferencia a la penicilina especialmente en las infecciones causadas por el estreptococo viridians y el estafilococo en las segundas se usará la sulfamida reservándose la penicilina para los casos complicados y en el tercer grupo se usará solamente la penicilina.

#### Toxicidad

Supone un progreso en la práctica con el empleo de mezclas de sulfamidas. Su principio se basa en que la solución, cada componente se conduce como si estuviera solo y no influencia la solubilidad de los otros lo que disminuye el peligro de precipitación renal, ya que siendo igual la dosis total la precipitación depende de las drogas empleadas.

Con mezclas de sulfodiazina-sulfomorfazina-sulfatiazol Ledbetter y Cronheim obtienen una cristalluría de 3 % por 100 en vez de 26 a 28 por 100 que se obtendrían usando cada una de las drogas señaladas por si solo.

Con este procedimiento, además de obtener una baja cristalluría tiene la ventaja de que no produce alcalosis, y no sobrecarga el tracto gastro intestinal ni el riñón y pueden emplearse en enfermos con insuficiencia renal cardíaca.

Reacciones tóxicas observadas con la sulfamidoterapia son más o menos frecuentes y dependen 1º) del derivado sulfamídico empleado. 2º) la cantidad de dosis empleada y 3º) de la idiosincracia del enfermo. 4º) del estado funcional de los excretorios y 5º) de la prolongación del tratamiento.

#### Reacciones tóxicas

Cutáneas: Adoptan las formas de exantemas del tipo erisipelóide, escarlatinaiforme purpúrico.

Pueden afectar el riñón dando hematurias, cálculos renales, y a veces puede llegar a la anuria.

Puede traer vértigos, nauseas, vómitos, cianosis, etc.

En la sangre puede causar anemia, hemolítica y leucopenia.

#### Dosis

Las dosis de sulfamidas depende del preparado que se usa y de la gravedad de la infección.

En general para obtener una concentración sanguínea de 10 a 15 miligramos por ciento, es necesario

administrar un gramo por cada 10 kilogramos de peso.

La sulfamida en la endocarditis bacteriana sub-aguda.

Los resultados obtenidos con las sulfamidas en la endocarditis bacteriana sub-aguda, hasta la actualidad no son muy halagüeñas.

Las sulfamidas empleadas en el tratamiento de dicha enfermedad depende según el autor; pero la opinión más generalizada es que se debe usar la sulfadiazina, pero han sido usadas también la sulfepiridina, el sulfatiazol, etc.

Respecto al tiempo de duración del tratamiento no se puede dar reglas fijas dependiendo esto del curso que sigue la enfermedad, así se cuentan tratamientos de 6 meses o un año y aún más.

Conclusión: Como hemos dicho al principio de este capítulo, los resultados esperados no fueron confirmados por la práctica diaria, dando por tierra las esperanzas en ellas depositadas.

Clínicamente Hayer e Hick dicen que lo único que se obtiene con usar las sulfamidas es lo siguiente: 1º) disminución de la toxemia. 2º) caída de la temperatura. 3º) algunos autores han conseguido negativizar el hemocultivo.

Las publicaciones hechas al respecto señalaban algunos éxitos al principio pero en la actualidad se considera que el tratamiento sulfamídico no es eficaz en la endocarditis bacteriana sub-aguda y que los éxitos señalados como curación eran debidos a algunos en-

formas más diagnosticadas y otras a observaciones precipitadas que no esperaron un tiempo prudente para comprobar resultados definitivos.

Todas estas comprobaciones ha llevado al profesor Egidio S. Mazzei a formular la siguiente conclusión:

La quimioterapia en la endocarditis bacteriana sub-aguda, a base de sulfamida solas o asociadas ha fracasado.

## Penicilina

A raíz de las investigaciones del Profesor Alexander Fleming (Londres 1929) que descubre las acciones particulares de un hongo del género *Penicillium* (*penicilina*) se inicia una nueva era en la terapia antiinfecciosa.

Fleming observó que los cultivos de estafilococos en agar contaminados con un hongo no crecía en las vecindades de la colonia micótica. Estos estudios demostraron que estos hongos individualizados como *Penicillium notatum* producían una sustancia que se difundían por el medio de cultivo, dificultando el desarrollo de las bacterias. Las investigaciones se hicieron luego hacia la obtención del principio activo que se llamó Penicilina.

Acción. Todo hace suponer que los antibióticos, Penicilina, Estreptomina no son directamente bactericidas, sino bacteriostáticos, que su acción se debe a la interferencia en el metabolismo del germen. Parte de los fracasos que se obtienen con el tratamiento de los antibióticos, es debido a la "resistencia" que tienen los gérmenes contra la droga y esta resistencia puede llegar hasta el fenómeno de la "dependencia", del germen hacia la droga, o sea que el germen necesita de la droga para proliferar y solo con ella se convierte en patógeno, hecho no solo demostrable en el animal sino en el hombre.

Según Fleming (1942) siempre que procedamos a instaurar una terapéutica con antibióticos, debemos

conocer las siguientes normas generales: 1º) emplearemos solamente en las infecciones en que el germen sea sensible. 2º) procurar que el antibiótico se ponga en contacto con el germen infectante. 3º) la dosis debe ser tal que alcance la zona infectada una concentración suficiente para destruir las bacterias. 4º) el tratamiento debe continuarse hasta que la infección sea vencida.

El incumplimiento de algunas de estas condiciones puede ser causa de probables fracasos de la terapéutica con antibióticos por facilitar el desenvolvimiento de una resistencia del germen, a la sustancia empleada.

Para realizar un tratamiento eficaz con penicilina, es necesario que hagamos previamente lo que Loewe denomina "proyecto terapéutico", es decir conocer primero la resistencia del germen y luego prescribir la dosis más adecuada y su vía de administración.

Los gérmenes según su resistencia a la penicilina se clasifican en "resistentes" cuando requieren concentraciones superiores de 0,5 unidades Oxford por cm<sup>3</sup> de suero para su inhibición; "medio sensible" (estreptococos alfa, gamma y estafilococos), cuya sensibilidad oscila entre 0,15 y 0,5, y "sensibles" (estreptococos hemolíticos, beta, neumococo etc.) en los que es inferior a 0,15 pudiendo en algunos ser tan baja como de 0,007 o menor.

Una vez conocida la sensibilidad del germen tenemos que establecer la dosis y vías de administración

más adecuada, para lo cual es necesario conocer los niveles hemáticos de penicilina que se alcanza con las diferentes dosis, según se inyecta por vía intramuscular discontinua, intramuscular e intravenosa continua.

Se puede mantener un nivel útil de penicilina hemática, no solo cambiando la dosis, sino también incorporando a este antibiótico sustancia que retarden su absorción (penicilina retardadas), o dando medicamentos que interfieren su eliminación renal. Entre las primeras se encuentra una mezcla de penicilina G con procaína, la cual puede mantener el nivel sanguíneo durante 27 horas.

Entre las sustancias que retardan su eliminación renal se utilizan diversas sustancias como ser el ácido para-amino-hipúrico; el ácido benzoico y el benzoato de sodio. Esta última sustancia a la dosis de 10 gramos por día repartidos en varias tomas es bien tolerado y eleva el tenor de penicilina en sangre.

Se conocen distintos tipos de penicilina, que son denominados con letras F, G, K, y X. Parece ser que la penicilina X es más potente que la k.

#### Vías de administración.

Vía venosa continua: En los comienzos del tratamiento de la endocarditis bacteriana sub-aguda se usó mucho esta vía. En la actualidad es poco usada, porque dadas las dificultades técnicas se requiere un personal experimentado.

Vía intramuscular continua: Esta es empleada en muchas salas de clínica Médica. El vehículo es una solución fisiológica; se disuelve la dosis diaria de penicilina en 250 a 500 cc. Cada 3 ó 4 días se cambian de muslo o antes si aparece dolor local o cualquier otra reacción.

Vía intramuscular intermitente. Por ser de fácil administración es la vía de elección. Es un método que da resultados satisfactorios. La discrepancia existe entre el número de inyecciones que hay que dar en el día.

Para realizar una terapéutica eficaz que esta vía es necesario dar 8, 12, 24, inyecciones diarias, de acuerdo al nivel de penicilina en sangre que se desea tener.

Dosis: El uso de la penicilina en el tratamiento de la endocarditis bacteriana sub-aguda está actualmente bien establecida.

Si es posible determinar la sensibilidad del germen a la penicilina o sea que se conozca "in vitro" la cantidad de droga capaz de exhibirlo; se comenzará a aplicar al enfermo dicha cantidad de droga, controlando la acción de la penicilina por hemocultivos seriados y repetidos, no menos de una vez por semana. Cada vez que se obtengan hemocultivos positivos, se duplicará la dosis de penicilina.

La sensibilidad del germen a la droga sin embargo constituye una medida biológica, estando sujeta a los cambios inherentes a esta clase de prueba.

Existe diferencia entre el crecimiento bacteriano "in vitro" y el organismo, debiendo variar por dichas circunstancias la cantidad de penicilina a emplear para la inhibición del mismo.

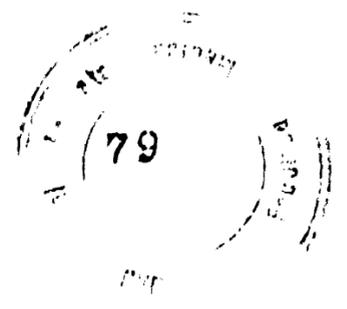
Por eso no debemos ser influenciados por la cantidad de drogas utilizadas para inhibir las bacterias "in vitro", y tomar dicha cantidad como base estricta para el tratamiento.

Parece ser que las dosis óptimas del nivel de penicilina en sangre debe ser de cinco a diez veces mayor que la utilizada "in vitro". Cuando no se determina esta sensibilidad el mínimo es de 2,000.000 diarias en 6 semanas.

Duración del tratamiento: No están de acuerdo los autores sobre la duración del tratamiento.

Del análisis de los casos publicados, el tratamiento debe prolongarse por lo menos durante 6 semanas, pero otras veces es necesario un tratamiento más largo que puede llegar hasta 8 semanas.

A veces se presentan recaídas durante la evolución de la enfermedad; en este caso no debe desmoralizarse, sino pensar que muchos enfermos curaron después de haber pasado por varios de estos episodios. De estos casos el médico debe cambiar de penicilina comercial o bien utilizar la estreptomina, o terramicina cuando se compruebe que el agente bacteriano se ha hecho resistente a la penicilina.



### Estreptomycina

La estreptomycina es uno de los últimos antibióticos aparecidos para la lucha de las infecciones, especialmente las producidas por microorganismos Gram negativos y los penicilino-resistentes.

La estreptomycina es un antibiótico producido por el *Streptomyces griseus* y fué aislada por primera vez por Waksman y otros.

Su descubrimiento es de reciente data y fué la culminación de los estudios comenzados en 1939 por Schatz, Bugio y Waksman.

La estreptomycina es una sustancia que constituye el principio activo purificado de ciertas cepas de *Streptomyces Griseus* desarrollados en medio de cultivos adecuados y que tienen la acción bactericida contra los gérmenes Gram negativos, puede que también sea de valor para combatir ciertas infecciones causadas por microorganismos gram positivos que sean estreptomycino-sensible y penicilino-resistentes.

#### Farmacología:

Antes se acostumbraba a expresar la potencia y la dosis de estreptomycina en términos de unidades "S", mil de las cuales corresponden a 1 mg. de base de estreptomycina. Ahora toda la potencia y dosis se expresan en términos del peso de la base. La estreptomycina es una base orgánica compleja, soluble en agua más estable que la penicilina al calor. Tiene la propiedad de difundirse en todo el organismo, menos en el líquido cefalorraquídeo. No se absorbe en

el tracto gastrointestinal.

Se excreta por la orina con gran rapidez, dependiendo ello de la vía de administración; la endovenosa eleva rápidamente la concentración en sangre, pero se elimina rápidamente (se calcula que las tres cuartas partes se eliminan en dos horas); la vía intramuscular da una concentración menor de droga en sangre, pero esto se hace con ritmo más lento, lo mismo que su eliminación. Por vía oral la absorción es muy poca, pero no se destruye.

Métodos de administración: Las coluciones pueden prepararse en el frasquito, introduciendo asépticamente el preciso volumen de un disolvente apropiado que resulte en la deseada concentración de estreptomicina, según las tablas de dilución. Puede utilizarse para ello agua para inyección (F.F.U.) (agua destilada, esterilizada, limpia y libre de sustancia pirógena para uso parentérico), o bien solución isotónica esterilizada de cloruro de sodio.

Administración Parentérica: El método de elección es la administración intermitente, usando en el mismo orden consecutivo, los músculos de la región glútea, del muslo y los deltoides. La dosis en este caso es de 1 a 2 gramos de estreptomicina diarias. La técnica es la siguiente: se disuelve el polvo de estreptomicina en 8 cc de agua destilada o solución de cloruro de sodio isotónico; se da 1 cc. cada 3 horas, teniendo cada cc. 0,125 gramos de droga.

Vía subcutánea: igual dosis que la anterior,

y se inyecta cada tres horas.

Vía endovenosa: Forma alternada se da lo mismo que la forma anterior.

Forma continua: Se hace la solución de la dosis total de droga en dos litros de solución isotónica de cloruro de sodio, administrándose gota a gota, con una frecuencia de 24 gotas por minuto, siendo la dosis total en el día de 1 a 3 gramos.

Vía raquídes: Dosis de 100 mgs. disuelta en 5 ó 10 cc. de solución de cloruro de sodio isotónico

Vía oral: se usa solamente cuando se quiere actuar sobre los gérmenes que se hallen en el intestino y que son sensibles a la droga.

Efectos tóxicos: Aunque la estreptomina es de baja toxicidad, puede producir ciertas reacciones concomitantes de diversa gravedad. De ordinario son pasajeras, muy raras veces da lugar a suspender el tratamiento. Sin embargo puede ocurrir reacciones tóxicas graves en casos en que haya desarrollado sensibilización a la estreptomina, o en aquellos casos en que se halla hecho concentraciones elevadas.

Aunque el daño producido al riñón durante la estreptomina-terapia, parece ser baja, se ha notado de vez en cuando la presencia de cilindros y albúmina en orina.

Las reacciones alérgicas tales como erupciones cutáneas, eosinofia, artralgia y raras veces fiebre, pueden responder a las drogas antihistamínicas.

Puede ocurrir trastornos en la función del octavo nervio craneal, especialmente con dosis mayores que

1 gramo diario, durante un tratamiento prolongado en forma especial a los enfermos muy jóvenes o muy viejos. El vértigo es el síntoma más común, el cual parece depender del nivel sanguíneo, que a su vez es proporcional a la dosis y al peso del cuerpo. Cuando existan síntomas de daño al octavo nervio, deben de contrapesarse el beneficio por un lado y la gravedad del pronóstico por otro, resultantes de la discontinuación de la estreptomycinoterapia.

### La estreptomicina en la Endocarditis Bacteriana

#### Sub-aguda:

Los primeros ensayos trataron de determinar la eficiencia de esta droga en el tratamiento de la endocarditis bacteriana sub-aguda.

Las primeras comunicaciones dadas al respecto han sido francamente favorables. La estreptomicina encontrará el uso preciso en aquellos pacientes cuyo agente patógeno ha llegado a ser resistente a la penicilina y es sensible en cambio a la estreptomicina. Muchos de los bacilos y cocos gram negativos que ocasionalmente causan la endocarditis bacteriana sub-aguda, deben de responder maravillosamente a la estreptomicina.

En general los clínicos indican una dosis de 2 a 4 gramos diarios, en inyecciones intramusculares cada 3 ó 4 horas, en un tratamiento de 3 a 4 semanas.

### Terramicina

La terramicina es un nuevo antibiótico de potente actividad antimicrobiana que al estado de clorhidrato cristalino posee un color amarillo oro.

Es altamente eficaz contra una extensa variedad de microorganismos, incluyendo muchas bacterias gram positivas y gram-negativas, tanto aerobias como anaerobias las espiroquetas, las rickettsias y ciertos virus. A la temperatura ambiente el clorhidrato de cristalino de terramicina, mantiene su potencia durante 12 meses.

Es muy bien tolerada y se absorbe rápidamente después de su administración oral o parenteral.

#### Dosis y administración:

La dosis útil de terramicina necesaria para lograr un efecto terapéutico deseado, varía según el paciente y la gravedad de la infección. En base a datos obtenidos en el tratamiento de más de 1.000 casos, se cree que 2 ó 3 gramos por día dividida en dosis cada 6 horas constituye una dosis adecuada para la mayoría de las infecciones agudas.

En infecciones muy graves se debe de usar una dosis inicial de 1 gramo y dosis diarias más elevadas, de 4 a 6 gramos.

El tratamiento debe continuarse por lo menos durante 48 horas después de normalizarse la temperatura aún cuando los síntomas agudos hayan desaparecidos.

Si la infección no cede dentro de las 24 o 48 horas en las infecciones agudas, debe recurrirse a

otros recursos terapéuticos.

La terramicina puede administrarse por vía oral y en ese efecto se presenta en cápsulas o bien en vía andovenosa.

#### Absorción y eliminación:

La terramicina es libremente absorbida después de su administración oral en el hombre y en los animales. El nivel en el suero de la terramicina es mantenido en un nivel bastante constante durante varias horas, después de la administración oral de dosis únicas de 1 gramo de droga.

La concentración empieza a disminuir aproximadamente a las 6 horas, después de la administración de tales dosis, pero la actividad es evidente en el suero en los adultos por más de 24 horas. Se puede lograr adecuados niveles en el suero de los adultos, cuando se administra por vía oral 0.5 a 1.25 gramos de terramicina cada 6 horas.

La concentración de terramicina en suero no es significativamente aumentada por dosis mayores a la indicada.

Parece que la terramicina se almacena en el hígado y es excretada por la bilis. También se excreta por la orina y en altas concentraciones por las materias fecales, en una forma biológicamente activa.

#### Tolerancia:

La terramicina es un antibiótico atóxico y se le puede administrar por vía oral en dosis elevadas. No obstante a diferencia con la penicilina, existe

una dosis máxima más allá de la cual no se la puede administrar sin que aparezcan manifestaciones tóxicas.

Las dosis máximas administradas de clorhidrato de terramicina en seres humanos es de 3,25 la dosis máxima diaria es de 15 gramos, la dosis total fué de 368 gramos.

No se observaron otras reacciones tóxicas, que nauseas, vómitos y pérdida de peso, después de una administración durante largo tiempo, en una cantidad de enfermos que recibieron de 12 a 15 gramos por día y por vía oral.

Pero se cree que estas dosis representan la cantidad máxima que debe usarse en el hombre, tales dosis elevadas solo han de emplearse en circunstancias excepcionales.

En los pacientes que recibían de 1 a 5 gramos por día se observaron ligeros disturbios gastro-intestinales, en algunos casos. La reacción más común es una ligera diarrea. En casos ocasionales puede sobrevenir ligera náuseas o vómitos moderados y se presentan generalmente cuando se administra alta dosis de droga y en ayunas y se los puede evitar por la administración combinada de leche fría o una comida liviana.

No se ha comprobado ningún trastorno en la función renal o hepática cuando se emplea de 1 a 6 gramos por día.

Terremicina en infecciones estreptocóccicas con o sin bacteriemia. La mayor parte de las cepas de

estreplococos hemolíticos y no hemolíticos, incluso los enterococos, que son muy resistentes a los otros agentes antibióticos, son muy sensibles a la terramicina.

Terramicina en las infecciones estafilocócicas.

Rentz y colaboradores han informado que 30 cepas de estafilococos resistentes a la penicilina, al ser tratado in-vitro para determinar su sensibilidad a la terramicina, demostraron un alto grado de susceptibilidad a ese agente terapéutico.

La terramicina y la Endocarditis Bacteriana Sub-

aguda: En pacientes con endocarditis bacteriana sub-aguda, una debido a estreptococos microaerófilos y tres a enterococos, se obtuvo una caída rápida de la temperatura y una mejoría sintomática después de la administración de 2 a 4 gramos de la droga por día. Dos de los tres casos debidos a enterococos demostraron cultivos negativos durante o poco después de terminar con la terapia.

Su elevado costo y las dificultades, hasta hace poco tiempo para su obtención hacen que su empleo no se haya generalizado. Por lo tanto se tiene muy poca experiencia sobre su uso en la endocarditis bacteriana sub-aguda.

Muchos autores están de acuerdo que la terramicina, será para un futuro no lejano, de uso diario para el tratamiento de la endocarditis bacteriana sub-aguda.

### Aureomicina

La aureomicina es uno de los últimos antibióticos que ha venido a enriquecer la terapéutica anti-infecciosa.

El clorhidrato de aureomicina, es un polvo amarillo cristalino, derivado del hongo streptomices aureofaciens.

Exhibe una acción potente contra varios organismos gram-positivo y gram-negativos y es específico contra ciertas infecciones a Rickettsias y Virus. Duggar fué el primero que describió la aureomicina como antibiótico eficiente para la lucha contra las infecciones de estafilococos, estreptococos y ciertos virus.

Toxicidad: Hamed, Cunningham y colaboradores hicieron un estudio amplio sobre la toxicidad de la Aureomicina y comprobaron que por vía oral ofrecía un bajo grado de toxicidad, dándole un índice de mortalidad en los ratones de un 5 % solamente cuando se le administró dosis de 2.500 mg. por kilo de peso orgánico.

La administración de 15 a 30 mg. de Aureomicina por día en varios pacientes y a individuos normales de 3 a 45 años de edad, durante un período de 5 a 20 días no produjeron ninguna manifestación tóxica.

De estos ensayos se deduce que la aureomicina posee escasa o ninguna manifestación tóxica.

Se debiera usar la aureomicina para combatir las infecciones que no respondan a la Penicilina, es-

treptomocina o sulfamida y en paciente que exhibieran una sensibilidad severa e invencible a estos medicamentos.

Administración: Por ser de más fácil administración se prefiere generalmente la terapia por vía oral. La droga es rápidamente absorbida con resultados satisfactorios.

Dosis: Se puede calcular la dosis en 25 mg. por kilo de peso, divididos en 4 dosis iguales, o bien 500 mg. cada 6 horas, término medio por adulto.

Es conveniente continuar con estas dosis, 24 horas o 48 horas después que la temperatura haya vuelto a la normalidad.

Cuando las enfermedades tratadas son graves, como por ejemplo la Endocarditis Bacteriana Sub-aguda, se deberá aumentar la dosis a 500 mg. o más cada 3 horas.

Aureomicina y Endocarditis Bacteriana Sub-aguda:

Algunos clínicos señalan que si bien la aureomicina no es el tratamiento de rutina para tratar la Endocarditis bacteriana Sub-aguda, parece en cambio ser la droga de elección cuando el germen ha llegado a ser penicilino resistente.

### Cloromicetina

Fué obtenido en un principio' de un microorganismo aislado de la tierra de Venezuela, designado con el nombre de Streptomice Venezuelae.

La cloromicetina es el primero y único antibiótico que se produce sintéticamente en gran escala y se denomina Cloromycetin es un compuesto nitrobencénico D-treo-2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenil-1-3-propanadiol, de carácter hasta ahora desconocido en la naturaleza.

Dosificación: La dosis útil de la droga en muchas enfermedades, agudas y crónicas ha sido calculada en 50 mg por kilo de peso y por día, fraccionadas durante varios días, hasta que los signos y síntomas de la enfermedad hayan sido dominados.

Administración: Se administra por vía oral, donde es prontamente absorbida.

Cloromicetina y endocarditis bacteriana sub-aguda:

Algunos clínicos señalan éxitos de la cloromicetina en el tratamiento de la Endocarditis Bacteriana Sub-aguda, especialmente cuando los gérmenes se han hecho penicilino resistentes.

Nuevas investigaciones nos darán la pauta sobre la eficacia de la Cloromicetina en la Endocarditis Bacteriana Sub-aguda.

### Otros medicamentos aparte de los antibacterianos

Se reducen todos a tratar el estado general que casi siempre está muy afectado en estos enfermos.

Se administran al efecto sueros, fisiológico o glucosado, isotónicos o hipertónicos, según lo exija el estado del enfermo.

Se darán también compuestos vitamínicos.

Algunos autores han propuesto la esplenectomía, pero en la actualidad se ha demostrado que esta operación carece de todo fundamento.

Sabemos que estos enfermos son anémicos, por lo cual es útil el empleo de una medicación que tienda a corregir esta falta de glóbulos rojos en la sangre: para regir el tratamiento antianémico debemos sentar el siguiente fundamento: Cuando la hemoglobina es mayor del 50 o 60 % suministraremos al enfermo hierro, protoxalato o sulfato de hierro; pero cuando la hemoglobina es menor del 50 % entonces debemos recurrir a las pequeñas transfusiones.

Ante un enfermo de endocarditis bacteriana subaguda es necesario investigar detenidamente la existencia de focos sépticos y una vez hallados deben extirpárselos quirúrgicamente.

La insuficiencia cardíaca es la más común de las complicaciones de esta enfermedad. Ella es el resultado del estado infeccioso del daño valvular y de la anemia concomitante.

Llegado a la descompensación del corazón debe tra-

társele con todo rigor; se administrará dieta pobre en sal, digital, aminofilina y si es necesario diuréticos mercuriales. La cantidad de líquidos permitidos en las 24 horas está condicionada con la excreta renal; debe hacérsele orinar 1.500 cc. por día. El descompensado debe recibir líquidos en cantidades suficientes.

El tratamiento de las embolias reviste serias dificultades. En la actualidad con el tratamiento con penicilina se las ve con menos frecuencia. Las embolias cerebrales y las intestinales son las de más serio pronóstico. La recuperación de un síntoma neurológico por embolia cerebral, en la endocarditis bacteriana, es más completa que la debida a trombosis por arterio-esclerosis.

Otras embolias, las intestinales entre ellas, son patrimonio de la cirugía, a la cual se recurrirá si es posible.

Historias Clínicas

Del Servicio de Clínica Médica del Hospital

Italiano

Jefe: Dr. Atilio Grapiolo

- - -

Conclusiones

- - -

Medicina C.	Reparto C.	Hospital Italiano
Nº de Matrícula	301443	Fecha de Ent. 23-5-1949
Catalina T.	Argentina	50 años

Antecedentes hereditarios:

Padre fallecido a los 80 años de cancer de intestino grueso.

Madre fallecida a los 64 años, cardíaca

8 hermanos menores, vivos y sanos

Colaterales, sin importancia

Antecedentes personales:

Nacida a término, lactancia materna, deambulación y locuela en épocas normales.

Enfermedades infecto-contagiosa de la infancia: Sarampión, escarlatina y coqueluche.

Apendicectomizada a los 26 años. Amigdalectomizada a los 26 años.

Menarquia a los 11 años, con ciclo 5-28. Menopausia con amenorrea desde hace 2 años.

Casada. Esposo vivo y sano. 1 hijo vivo y sano 3 fallecidos al nacer, 1 aborto espontáneo, a los 6 meses de embarazo.

Hábitos: alimentación mixta. Diuresis normal.

Enferma constipada, no bebe no fuma.

Enfermedad actual: Su enfermedad comienza hace alrededor de dos meses, en que<sup>e</sup> decir de la enferma después de una comida copiosa y condimentada siente un dolor en la región frontal con irradiación a la mandíbula inferior del lado izquierdo. Consulta a un odontólogo, creyendo ver en sus muelas las causas de su dolor.

Es examinada y descartado este origen del dolor.

A los 4 días de su primer dolor, la enferma siente sensación de malestar general, pérdida de fuerza y sensación de pesadez epigástrica, que se acompaña de eructos y aparece fiebre ( $37^{\circ}$  a  $37,5^{\circ}$ ).

A 6 días de consulta a un médico, que le indica un purgante, con lo cual la enferma mejora momentáneamente. Al 8º día siente una disminución acentuada de sus fuerzas y aparece dolores en ambos miembros superiores del tipo neurálgico, con fiebre que oscila entre  $37,5$  a  $38,5^{\circ}$ . Es conducida a un centro antirreumático, siendo tratada con inyecciones de salicilato de sodio. Hace dos inyecciones de salicilato y la enferma suspende el tratamiento porque le producen intensos escalofríos con picos de fiebre.

Al poco tiempo comienza con intensas palpitaciones de aparición brusca. Consulta nuevamente al facultativo que la medica en esta oportunidad con bolsa de hielo en la región pre-cordial y medicamentos; a pesar de todo la enferma no mejora. Estos accesos de taquicardia se repiten en forma intermitente; la fiebre adquiere la forma del tipo de fiebre séptica con picos de temperatura especialmente por la tarde y casi normal por las mañanas. Ha tenido días de apirexia.

Por indicación médica, como la enferma no mejora, se le indica internación.

Estado actual: Enferma en buen estado general; en decúbito indiferente. De facies tranquilas con eritema en ambas mejillas.

Cabeza: cráneo subbraquicéfalo. No se palpan ni se ven exostosis óseas. Cabellos bien implantados.

Cara: Ojos: reflejos foto-motor conservados, motilidad ocular conservada conjuntivas rosadas.

Boca: Faltan algunas piezas dentarias, algunas mal conservadas, prótesis dentaria.

Cuello: Cilíndrico, simétrico. No se palpan ganglios.

Aparato circulatorio: Inspección: Choque de la punta no se ve. Palpación choque de la punta en 5º espacio intercostal izquierdo. Percusión: área cardíaca en sus límites normales. Auscultación: arritmia extrasistólica. Taquicardia: 110 pulsaciones por minuto.

Aparato Respiratorio: Inspección nada de particular; lo mismo cabe para la palpación. Percusión: Sub-matidez en ambas bases pulmonares. Expansión respiratoria disminuida. Auscultación: Rales subcrepitantes medianos y finos en ambos tiempos respiratorios.

Abdomen: Globuloso, simétrico.

Hígado: Se palpa a tres traveses de dedo debajo del reborde costal. Poco doloroso.

Bazo: Se palpa agrandado, doloroso.

Sistema osteoarticular: Nada de particularidad.

Reflejos: Conservados.

Análisis efectuados:

Análisis de sangre: Glob. rojos: 3.050.000. Glob Blancos 7.300 ; hemoglobina 60 %, valor globular 0.78  
Granulocitos neutrófilos: 78. Monocitos 8; linfocitos normales: 13. Observaciones: ligera a ciocitosis microcítica.

Eritrosedimentación: a los 60' 85mm. A los 120'

104. Índice de Katz 68,5. - Hemocultivo: El hemocultivo informa que las siembras efectuadas desarrollaron colonias de estreptococos viridians.

Wassermann y Kahn: negativas

Glicemia: 0.872

Urea: 0.274

Estos fueron los primeros análisis efectuados a la enferma donde se pueden sacar <sup>datos</sup> casi concluyentes sobre la enfermedad.

A los 8 días se le repiten los análisis dando estos resultados: Sangre Glob.rojos 3.490.000. Glob. blancos 5.100. Hemoglobina (Hellige) 55 Valor globular 0.79. Granulocitos neutrófilos: 52. Granulocitos eosinófilos 6 y basófilos 2. Monocitos 6. Linfocitos 31. Metamielocitos: neutrófilos 1. Células endoteloides 1; Plasmazellen 1.

Eritrosedimentación: A los 60': 66mm; a los 120': 100 mm. Índice de Katz 58. El hemocultivo efectuado informa: Las pruebas efectuadas en caldo aerobio, anaerobio y bilis, así como los correspondientes repiques, permanecieron estériles hasta la fecha. Los últimos análisis efectuados de sangre, eritrosedimentación y hemocultivo, dieron los siguientes datos: Sangre: Glob.rojos: 4.050.000. Glob. blancos 6.000 hemoglobina 76.

Granulocitos neutrófilos 69. Eosinófilos 3, basófilos 1, Monocitos 7, Linfocitos 21.

Eritrosedimentación: A los 60': 46. A los 120': 83. Índice de Katz: 45.

Hemocultivo: Permanecieron estériles, las siembras efec-

tudadas. Electrocardiograma: Frecuencia 111. Taquicardia: sinusel. Extrasístoles ventricular interpoler. Trastornos de conducción interventricular.

Tratamiento: Al ser el hemocultivo positivo para el estreptococo viridians, se le comienza el tratamiento con 300.000 u. de penicilina, cada 4 horas y un gramo de estreptomina por cada 6 horas. Coramina cada 4 horas. Como a los 3 días la temperatura continúa se le administra 1.000.000 de penicilina cada 3 horas; soldronaco y oenicilina por boca. En su evolución la fiebre cae, el estado general mejora, renace el apetito y la enferma es dada de alta después de haber recibido 280 millones de penicilina. La enferma es dada de alta después de 3 meses de internación.

- - -

#### Comentario

En este caso favorable, hasta el momento, la precocidad del tratamiento con grandes dosis de penicilina y otros agentes terapéuticos complementarios han contribuido a la mejoría de la enferma.

- - -

Medicina C	Reparto C	Hosp. Italiano
Nº de matric. 316.598	Fecha de entrada	24-12-1951
Elena de E.	Argentina	43 años

Antecedentes hereditarios: Nacida a término, lactancia materna, deambulacion y locuela en épocas normales.

Enfermedades infectocontagiosas de la infancia: saram-

pión.

Dice haber padecido reumatismo a los 15 años.

No agregue otros datos sobre esta enfermedad.

Menarquía a los 18 años con ciclo 3-28 normales.

Casada a los 37 años, con esposo sano. No tiene hijos y niega abortos. Hábitos: alimentación mixta.

Diuresis normal. Constipada.

Enfermedad actual:

Comienza hace 3 meses con estado gripal, con febrícula que nunca pasaba de  $38^{\circ}$ , tos seca intensa que llegaba a producir vómitos y alguna expectoración hemoptoica. Vé al médico que le diagnostica proceso pulmonar, indicándole penicilina y estreptomina. Como el cuadro continúa consulta a un especialista de pulmón quien inmediatamente indica radiografía de tórax, opinando luego que el proceso no es pulmonar sino cardíaco y señala a la enferma reposo en cama y digital por considerarla como una cardíaca, además le agrega suero glucosado con redoxon, ovarina y extracto hepático.

Con este tratamiento la enferma tampoco mejora.

Hace alrededor de 15 días, después de un almuerzo copioso padece la enferma repentinamente de mareos y hemiparálisis derecha que cedió a la media hora con enema evacuante y supositorio de espasmo cibalene.

En los días subsiguientes continúa con intensa cefalea que cedían a los calmantes comunes.

Durante este período tuvo dos episodios con chuchos muy intensos, temperatura e intensa transpiración.

Todo este cuadro pasa después de varios días, quedando solamente una pequeña febrícula y tos onco-tizante.

Refiere la enferma además que desde hace alrededor de 40 días padece de dolores articulares en forma punzante, que aumenta con los movimientos. Estos dolores han ido en aumento hasta impedirle la deambulación.

Como su estado no mejora, se interna en este servicio de Clínica Médica.

Estado actual: Enferma en ortopnea, disneica, piel tinte anémica.

Aparato circulatorio: Corazón se percute dentro de sus límites normales. El choque de la punta en 5<sup>a</sup> espacio intercostal izquierdo. Ligero soplo sistólico de punta.

Aparato Respiratorio: Al examen semiológico nada de particular. La radiografía indica solamente hilios pulmonares muy cargados y corazón agrandado.

Bazo: Se palpa su borde inferior a 4 traveses de dedo, de bordes lisos blando y depresible.

Hígado: Se palpa a dos traveses de dedo del reborde costal.

Los demás exámenes semiológicos han resultado negativos.

Exámenes realizados: Eritrosedimentación: a los 60': 74 mm; a los 120': 126 mm. Índice de Katz: 63,5. Análisis de sangre: Glóbulos rojos: 3.820.000. Blancos: 12.000. Hemoglobina: (Sahli-Leitz): 63. Valor globu-

lar 0.82. Granulocitos neutrófilos 77. Eosinófilos. Basófilos. Linfocitos 17. Monocitos 6. Observaciones. Ligera anilocitosis microcítica. Ligera hipocitocromia.

Análisis de orina: Normal

Hemocultivo informa: Las siembras efectuadas en caldo, anaerobio y aerobio, desarrollaron abundante cantidad de colonia de diplococos gram positivos, algunos en cadena. (posiblemente estreptococos). Se efectuarán las pruebas correspondientes para la identificación del germen.

Wassermann y Kahn: Negativas.

Glicemia: 0.70 %

Urea: 0.274

Estos fueron los primeros análisis efectuados a la enferma, de donde se pudieron sacar datos de interés. Se le indica la medicación pertinente y a los 9 días se les repiten los análisis de sangre, hemocultivo, y eritrosedimentación, dando estos los datos siguientes:

Análisis de sangre: Glob. rojos: 3.710.000. Blancos 9.300. Hemoglobina: 68. Granulocitos neutrófilos: 88 Basófilos, Eosinófilos, Monocitos: 7. Linfocitos: normales 5.

Eritrosedimentación: a los 60': 38mm. a los 120': 92

Índice de Katz: 42.

Hemocultivo: Las siembras efectuadas en caldo aerobio y anaerobio desarrollaron abundante cantidad de colonias de estreptococo gram positivo, no hemolítico y negativo a la prueba del viraje y a la del calor.

A los 10 días se le repiten los análisis de sangre, eritrosedimentación, dando los datos siguientes:

Análisis de sangre: Glob. rojos 3.690.000. Glob. Blancos 9.200. Gran. neutrófilos 55; Gran. eosinófilos 11 Gran. basófilos 1; Monocitos 5. Linfocitos normales 28; plaquetas: normales.

Eritrosedimentación: a los 60': 25 mm a los 120': 64 mm. Índice de Katz: 29,5. Los últimos análisis de sangre, hemocultivo y eritrosedimentación nos dicen lo siguiente:

Examen de sangre: Glob. rojos 4.070.000. Glob. Blancos 6.100. Hemoglobina: 78. Valor globular 11.30.

Granulocitos neutrófilos: 57. Gran eosinófilos 7.

Gran basófilos: 1. Linfocitos normales: 33. Plaquetas normales.

Hemocultivo: Siembras efectuadas en caldo aerobio y anaerobio y bilis así como sus correspondientes repiques permanecieron hasta la fecha estériles.

Eritrosedimentación: a los 60': 46 a los 120': 84.

Índice de Katz: 44.

Tratamiento: A los 6 días de internación se comienza el tratamiento clínico a base de penicilina a razón de 500.000 U. cada 3 horas, en inyecciones intramusculares y una ampolla de soldrónaco. Este tratamiento se continúa durante 14 días. A los 12 días de internada la enferma padece de un dolor agudo en hipocondrio izquierdo, con bazo muy doloroso y muy aumentado de tamaño. Este episodio agudo fué interpretado como una embolia microbiana de localización esplénica.

La temperatura se mantuvo durante ese tiempo con la característica de la temperatura del tipo séptico, oscilando entre los 37 a  $37^{\circ} \frac{1}{2}$  durante las mañanas y 38° a 39° en la temperatura de la tarde.

Hecho el segundo hemocultivo y como este resultara positivo se le aumenta la cantidad diaria de penicilina y además de extractos hepáticos y vitamina B y C. A medida que transcurre el tiempo la enferma mejora de su estado general, renace el optimismo y aumenta el apetito, pero se nota un resultado negativo, en lo que a la temperatura se refiere, pues esta no disminuye, a pesar del tratamiento instituido.

A los 45 días de internada la temperatura comienza a ceder y a los pocos días se vuelve apiretica, estado que se mantiene hasta que la enferma es dada de alta, ocurriendo esto a los 65 días después de su internación, con un hemocultivo negativo y un estado general completamente recuperado.

La enferma recibió durante su tratamiento 113.000.000 de U de Penicilina.

Comentarios: Con los datos obtenidos por la anamnesis los hallazgos semiológicos y de laboratorios, llegamos al diagnóstico de Endocarditis bacteriana Subaguda. El tratamiento rápido y eficaz con grandes dosis de penicilina y otras drogas complementarias, han contribuido a la curación de la enfermedad.

Historia Clínica

B# de matric 291.579

Elsa Luisa B.

21 años Fecha de Ent 15-4-48

Antecedentes hereditarios: Padre y madre vivos y sanos, 2 hermanos más sanos.

Antecedentes Personales: tiene 21 años, niega haber padecido enfermedades erúptivas, a los 11 años, fué operado de apendicitis en el hospital de niños donde contrajo escarlatina, de la cual curó, pero entre los 21 y 25 días aparece, estando aún en el Hospital un reumatismo poliarticular agudo.

Menarquia a los 12 años; menstruaciones dolorosas con vómitos.

Enfermedad actual: Desde la salida del Hospital de Niños inició su cuadro de enfermedad; es retirada de ese establecimiento en convalecencia, estando durante un año bajo atención y control clínico.

A los 14 años aparece un nuevo episodio reumático, de dos meses de duración con temperatura, dolores articulares, etc., la temperatura fué intermitente, mejorando luego de su enfermedad.

Así pasan algunos años sin llegar a una mejoría total, presenta dolores, decaimiento general con períodos de calma parcial, pero nunca puede decirse que gozará de un estado satisfactorio.

Desde hace tres meses, es atendida por un facultativo debido a una nueva aparición de un brote de reumatismo; fué tratada con salicilato de sodio sin mejorar. Hace un mes la enferma comienza a tener sudores profusos, laxitud, dolor hepático, disnea, estando en cama padece de dolores pre-cordiales sin irradiación

precisa con tinte anémico y falta de apetito que se acentuó en las últimas semanas.

Ingresó al servicio con temperatura y estado general grave, siendo necesario una transfusión de sangre, ordenada por el médico de guardia.

Hace dos o tres días tuvo abundante epistaxis, de dos días de duración.

Estado actual: Enferma en decúbito dorsal activo. Palidez muy acentuada. Ligeramente disneica. Febril.

Piel blanca. No se observan elementos eruptivos. Anexos normales. Panículo adiposo muy escaso.

Cabeza: craneo de conformación y diámetro normales.

Ojos: Conjuntivas pálidas. Motilidad extrínseca normal. Pupilas céntricas, redondas, iguales, reaccionan bien a la luz y a la acomodación.

Nariz y oídos. Nada de particular

Boca: mucosas húmeda y pálidas. Dientes en regular estado. Istmo de los fauces libres.

Cuello: simétrico, no se observan latidos ni se palpan ganglios.

Aparato respiratorio: Torax simétrico. Escasa excursión respiratoria. Vibraciones vocales, sonoridad y murmullo vesicular conservados. No se encuentran ruidos sobreañadidos.

Aparato circulatorio: Corazón se percute en sus límites normales.

A la auscultación se constata un soplo sistólico mitroaórtico y ligero erectismo cardíaco. Pulso de buenos caracteres algo taquicárdico.

Abdomen: simétrico, blando e indoloro, a la palpación

superficial.

Hígado: se percute su borde superior en el 5º espacio intercostal. Su borde inferior se palpa inmediatamente por debajo del borde costal.

Bazo: se palpa escasamente su polo inferior, lo que provoca un ligero dolor.

Riñones: no se palpan

Miembros: nada de particular

Sistema nervioso: Motilidad activa pasiva y reflejos y sensibilidad normales. Psiquismo: Lúcido.

Análisis realizados: La enferma ingresa en el servicio con análisis de sangre y hemocultivo, que nos informa de lo siguiente:

Análisis de sangre Glob. rojos 1.800.000 Glob Blancos 16.000. Plaquetas 297.000 Hemoglobina 34%. En gramos 6.3. Valor glob. 0.94 Relación glob. 1 por 112. Polinucleares neutrófilos 80. Policucleares eosinófilos 1 Linfocitos 15% Monocitos 4. Celulas patológicas 0.

Observaciones: Lamcoloración supravital por el Brillant kresilblau revela un 2 por ciento de reticulocitos, expresión de la falta de aumento de la actividad eritropoyética. Serie roja: anisocitosis. Poiquilocitosis y policromatofilia, sin normoblastos. Serie blanca: Se trata de formas adultas normales.

Hemocultivo: positivo por el estreptoco pigmentado.

Se remite un coloreado por el metodo gram. Estreptoco viridians.

Orina: normal.

La enferma ingresa al servicio con tratamiento de penicilina instituido por el médico de tratante.

Los análisis realizados en el hospital constaron de análisis de sangre hemocultivo, eritrosedimentación y ori-

na.

Analisis de sangre: Glob. rojos 2.020.000 Blancos 8.400. Hemoglobina 32 Valor Glob. 0.80. Granulocitos neutrófilos 73. Gran eosinófilos 0.5. Gran basófilos 0.5. Monocitos 17. Hemocultivo: Las siembras efectuadas en caldo aerobio, anaerobio y bilis así como sus repiques correspondientes, han permanecidos estériles hasta la fecha.

Eritrosedimentación: 1ra. hora: 134 mm. 2da. hora 158. Índice de Katz 106.5.

A los 8 días se repiten los análisis dando estos los datos siguientes: Análisis de sangre: Glóbulos rojos: 2.020.000. Glob. blancos. 8.400. Valor glob. 0.80 Granulocitos neutrófilos 73. Gran eosinófilos: 0.5. Gran basófilos; 0.5 Monocitos 5. Linfocitos 17. Hemocultivo. Las siembras efectuadas en caldo aerobio, anaerobio, y bilis han permanecido esteriles. El segundo repique efectuado a los 10 días de la extracción, presenta en las preparaciones discretas teñidas por el Gram, algunos diplococos gram positivo, que se desarrollan sin embargo en los terrenos de cultivos que suponemos se deba a la acción bacteriostática de la penicilina.

Eritrosedimentación: 1ra. hora: 130. 2da. horas: 145 Índice de Katz: 100,5.

Evolución y tratamiento: Reposo: Transfusiones de sangre (14 transfusiones durante el tratamiento de 100 a 150 cc. de sangre por transfusión.) Penicilina: 125.000 U. cada 3 horas, hasta un total de 20.000.000

de unidades.

Coramina, digitalina, alginodis, hepatocalcio, bo-  
tevitana, luminal. La temperatura cae el 5º día de  
tratamiento. La enferma se mantiene apirética duran-  
te dos semanas, en que se presenta un ascenso térmi-  
co de 38º, consecutivo a una extracción dentaria y  
acompañado de un recrudecimiento de su sintomatolo-  
gía, con infarto doloroso de bazo y un derrame plou-  
ral izquierdo y una púrpura generalizada.

Se prescribe inmediatamente penicilina 1'000.000  
de unidades diarias, con lo que la temperatura se  
normaliza. Se completa 10.000.000 de unidades de pe-  
nicilina, al mismo tiempo se hacen transfusiones de  
sangre, vitamina k, extracto hepático, povesio, es-  
palmegine, coaguleno, coramina y calcio.

La enferma mejora progresivamente. El 4 de agosto  
presenta un pico de temperatura. Se le administra  
500.000 unidades de penicilina.

La enferma es dada de alta, curada, después de  
3 meses de tratamiento.

Comentario: Nos encontramos ante un caso típico de  
Endocarditis Bacteriana sub-aguda, donde el tratamien-  
to intenso y precoz dió los resultados esperados pues  
la enferma fué dada de alta clínicamente curada.

- - -

### C O N C L U S I O N E S

En la nueva época de los antibióticos, la endo-  
carditis bacteriana sub-aguda ha dejado de ser una en-  
fermedad irremediablemente fatal a corto plazo, pues

la nueva orientación clínica que se le ha dado, el diagnóstico precoz, y la utilización de los antibióticos ha pasado a ser clasificado como una enfermedad curable.

Donde más desconcertado se encuentra el médico es en la utilización de los antibióticos, por la cantidad de nuevas drogas aparecidas ultimamente de donde concluyo diciendo que:

La Penicilina: Es la droga de elección, hasta el momento, para el tratamiento de la Endocarditis Bacteriana Sub-Aguda, que

La Streptomina: le seguirá en orden de importancia, especialmente contra los gérmenes gram-negativos o penicilino-resistentes, que

La Terramicina, La Cloromicetina y La Aureomicina: Se usarán como último recurso y cuando las anteriores drogas hayan fracasado, hasta que nuevas investigaciones sean capaces de demostrar que algunas de estas drogas sea la seleccionada para el tratamiento de la Endocarditis Bacteriana Sub-Aguda, que

La Sulfamida: es un elemento importante para el tratamiento profiláctico de la Endocarditis Bacteriana Sub-Aguda, siendo nula su acción cuando la enfermedad se ha desarrollado.

**Bibliografías**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ARRILLAGA Y TAQUINI, - Tres casos de endocarditis malignas consecutivas a extracciones dentarias. Revista Médica y Ciencias Afines 1941
- 2.- BAÑUELOS M. - Manual de Patología Médica 1943
- 3.- VON BERGMANN C. - Tratado de Patología Médica 1936
- 4.- BATTROS - Anatomía Patológica de la endocarditis malignas lente. Actualidades médica 1939
- 5.- CRITERIO COMMITTES of NEW YORK of subacute endocard Heat Association 1939
- 6 - CASTEX L.R. - La penicilina en la Endocarditis bacteriana Subaguda. Prensa médica Arg 1950
- 7 - CASTEX L. R. - El nódulo de Osler-Prensa Médica 1949.
- 8 - DASSEN - Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del corazón 1938
- 9 - BELLES G. R. - Treatment of subacute endocarditis with sulfapyridine. Lancet 1938.
- 10 - ESCHBACH H. - Endocarditis and congenital cardiopathy. Bull et men. d'hosp de Paris Febrero 1942.
- 11- FERNANDEZ Y AYERZA - Endocarditis maligna. Formas agudas y subagudas. Rev. del hosp. R. Mejía tomo VIII pag. 167-1824.
- 12 -GOLBERT W. y HULL F.- Sulfonamidotherapy of endocarditis results in 42 cases. Ann. Int. Méd. 1943
- 13 -HELD I.W. - Pathogenesis of subacute endocarditis; role of valvular diseases, specially rheumatic. An. Heart 1943.
- 14 - LUISADA A.A. - Cardiología 1945
- 15 - MASCHERONI - Endocarditis bacteriana su -aguda primaria. Día Médico Junio 12-1944
- 16 -LAZZEI E.S. - Las sulfamidas en el tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda.
- 17 -LINDISH L.F. - Subacute endocarditis 1949
- 18 -OYA J.C. - Terapéutica de la endocarditis lenta 1950.
- 19 -PONTIACACCIA L. - Etiology of rheumatic endocarditis, differentiation from endocarditis lentas - 1946.
- 20 -REPETTO R.L. - Endocarditis lenta
- 21 -RIBBERT y SIENBERG - Tratado de Anatomía Patológica 1940
- 22- SHERB Y BOYS - Tratado de Cardiología 1934
- 23 -SZYMONOWICZ L. - Krause R. - Tratado de Histología 1945
- 24 -STROUS - Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardio-vasculares. 1950.
- 25 -TROCISE F. - Endocarditis maligna lenta - 1950
- 26 -WILLIUS F. A. - Suacute endocarditis - 1948
- 27 -JIMENEZ DIAZ - Lecciones de Clínica Médica 1950
- 28 -O'MEARA - Actualidades terapéuticas 1950

San No Jeyes -  
Carey



Alfonso Jeyes

10/10/51