

einer missbräuchlichen Applikation dieser Drogen, die einen iatrogenischen Effekt zur Folge haben und besprechen dann die Ergebnisse der Sensibilitätstests der Bakterien "in vitro" den Antibiotika gegenüber. Aus 615 solcher Proben, welche bei insgesamt 60 Patienten mit infektiösem Bronchialasthma, chronischer asthmatischer Bronchopneumopathie oder rückfälligen Bronchitis vorgenommen wurde, konnte gefolgert werden, dass sowohl Dihydrostreptomycin als auch Penicillin, im Vergleich zu dem weitreichenden Effekt von Bacitracin, Chlortetracycline, Tetracycline, Oxytetracycline und Chloramphenicol, kaum eine hemmende Wirkung ausübten.

Das Antibiogramm hat nach Ansicht der Autoren einen orientierenden Wert, vor allem wenn es gilt wirkungslose Antibiotika "in vitro" auszuschließen, wobei aber an die eventuellen Irrtümer oder Faktoren nicht vergessen werden darf, die eine absolute Parallele zwischen Wirksamkeit "in vitro" und "in vivo" erschweren. Die Autoren weisen auf die Wirksamkeit eines ausserlesenen Antibiotikums mit engem Spektrum, das Bacitracin, hin, welches bei 20 Patienten nebst Gammaglobulin auf parenteralem Wege oder in Aerosolen verabreicht wurde.

RÉSUMÉ

Après une révision des causes qui peuvent expliquer l'échec de l'antibiothérapie indiscriminée, ainsi que les inconvénients de son application abusive par ses effets "iatrogènes", les auteurs étudient les résultats obtenus par le test de sensibilité des bactéries "in vitro" aux antibiotiques. Ces preuves, au nombre de 615 et sur un total de 60 malades atteints d'asthme bronchial infectieux et de bronchopneumopathie chronique asthmatisque, ou de bronchite récidivante, signalent le pouvoir inhibiteur limité de la dihydrostreptomycine et de la pénicilline, en contraste avec le grand effet de la bacitracine, chlorotétracycline, tétracycline, oxitétracycline et chloramphénicol.

Les auteurs donnent une valeur d'orientation à l'antibiogramme, valable surtout pour écarter l'antibiotique inefficace "in vitro", sans oublier les possibles erreurs ou facteurs qui dificultent un parallélisme absolu entre son action "in vitro" et "in vivo". A cet effet, ils confirment l'efficacité de l'emploi d'un antibiotique de choix et de spectre limité—la bacitracine pour un groupe de 20 malades—associé à la gamma globuline et administré par voie parentérale et en aérosol.

NOTAS CLINICAS

ENDOCARDITIS POR ENTEROCOCO

E. LÓPEZ GARCÍA, A. MERCHANT IGLESIAS,
J. RAMÍREZ GUEDES, T. ANTÓN GARRIDO
y F. SANABRIA GÓMEZ.

Del Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Madrid.

Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La conmoción que la era antibiótica ha supuesto para la terapéutica de las endocarditis bacterianas obliga hoy al médico, ante todo caso sospechoso de endocarditis maligna, intentar llegar al más perfecto diagnóstico bacteriológico posible con el fin de realizar la terapéutica más apropiada en cada caso y, en la mayoría de ellos, conseguir la curación definitiva.

El haber observado un caso de endocarditis bacteriana producida por el *Streptococcus fecalis*, germen no excesivamente frecuente como factor etiológico de estos procesos, y con peculiaridades en lo que respecta a una especial resistencia a los antibióticos, es lo que nos ha movido a publicar esta nota clínica.

El día 4 de septiembre de 1956 ingresó en nuestro Servicio el enfermo Alfonso N. G., de cuarenta y ocho años de edad, natural de Madrid, descargador, casado, que presentaba la siguiente historia clínica:

Hace unos tres meses, encontrándose previamente bien, presentó un acceso de temblores intensos, con sudoración profusa, que le obligó a guardar cama, donde el intenso frío que tenía se transformó a la media hora en fiebre de 39°, cediendo a las ocho horas; tenía dolor ligero en región colecística, pero sin vómitos ni diarrea; las orinas se hicieron muy cargadas. El cuadro se repitió a los dos días con iguales características, repitiéndose por tercera vez a dos días, acompañándose en esta tercera ocasión de fuertes náuseas con vómitos biliosos y pigmentación amarilla de piel y conjuntivas. Desde entonces, y con intervalos que no sabe precisar, se han ido repitiendo las crisis y la fiebre se ha hecho constante. No ha tenido picores. Edemas maleolares, que últimamente han ido reduciéndose. La pigmentación ha desaparecido hace aproximadamente un mes. Tiene vómitos biliosos matutinos. La fiebre persiste, en el momento de ser visto, alrededor de 38,5°. Se ha tratado con cloromicetina, terramicina y penicilina, mejorando ligeramente sólo con cloromicetina. Presenta anorexia. Siempre ha sido sano. Padre, muerto de parálisis; resto de antecedentes, sin interés.

La exploración física demostraba a su ingreso un enfermo en buen estado de nutrición, bien constituido, con palidez de piel y mucosas. Estertores secos en base derecha, junto con algunos roncos y sibilancias diseminadas en la auscultación pulmonar. La auscultación cardíaca

ca demostraba la existencia de un soplo sistólico largo, musical, en punta y foco aórtico, con caracteres de organicidad. Pulso rítmico a 96 por minuto. Tensión arterial, 130/90. Hepatomegalia a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal; el bazo no se palpaba, pero se percutía aumentado de tamaño. Discreto edema maleolar.

Las exploraciones complementarias realizadas a su ingreso demostraban los siguientes resultados:

Anemia de 2.480.000 hematíes con hemoglobina de 50 por 100 y valor globular de 1,02; 10.800 leucocitos con fórmula en la que existían 88 neutrófilos segmentados, 4 bastonados y 8 linfocitos. Velocidad de sedimentación de 84 a la primera hora y 118 a la segunda con un índice de Katz de 71,5.

En el análisis de orina existían indicios acusados de albúmina con densidad de 1.025 y en el sedimento urinario se encontraba hematuria macroscópica junto con abundante cilindruria (cilindros hialinos, hialino-granulosos y granulosos).

Urea en sangre de 1,18 gr. por 1.000, que a los pocos días de tratamiento bajó a 0,70 gr.

Las aglutinaciones a Br. melitensis eran negativas.

Wassermann, negativo.

El electrocardiograma se encontraba dentro de los límites de la normalidad.

La exploración radiológica cardíaca demostraba dilatación global de la silueta, fundamentalmente a expensas de ambos ventrículos y aurícula izquierda.

El espectro electroforético demostraba 5,912 gr. por 100 de proteínas totales; albúmina, 2,103 gr. por 100; alfa₁, 0,590 gr. por 100; alfa₂, 1,200 gr. por 100; beta, 1,057 gr. por 100, y gamma, 0,962 gr. por 100. Cociente albúmina/globulina de 0,55.

Las pruebas de función hepática: Hanger de + + +, MacLagan de 9,7 unidades y Kunkel de 26,5 unidades.

En el médulograma existía celularidad, un poco disminuida, con megacariocitos proporcionados a la hipocelularidad; ligera hiperplasia reticular con algún macrofago aislado y sin fenómenos displásicos; plasmocitosis marcada.

El médulocultivo fué negativo.

El hemocultivo practicado el día 10 de septiembre da lugar al crecimiento, según técnica de Schottmüller, tanto en aero como en anaerobiosis, de aproximadamente 150 colonias por c. c. de sangre sembrada de un germen que se identifica dentro del género de los *Streptococcus*, especie "grupo de los enterococcus", variedad "*Streptococcus fecalis*".

Investigado el poder bacteriostático de los diversos antibióticos al germen obtenido en el hemocultivo se obtienen los siguientes resultados:

Penicilina, nada sensible, 100 gammas.

Estreptomina, muy sensible, 2 gammas.

Aeromicina, muy sensible, 5 gammas.

Terramicina, muy sensible, 5 gammas.

Cloromicetina, muy sensible, 5 gammas.

Polimixina B, regular sensible, 10 gammas.

Eritromicina, muy sensible, 2 gammas.

Tetraciclina, muy sensible, 5 gammas.

En resumen, el enfermo es enjuiciado como una "endocarditis bacteriana por enterococos", que se ha desarrollado sobre una previa valvulopatía mitro-aórtica, de posible etiología reumática, a pesar de la negatividad de antecedentes en este sentido.

Evolución del enfermo.—Desde el día de su ingreso, y hasta el día 10, en que supimos los primeros resultados del hemocultivo, el enfermo presentaba fiebre que oscilaba entre 38,5° y 39,4°. El día 10 se comienza tratamiento con penicilina (800.000 unidades diarias) y estreptomina (1 gr. diario), con lo que la fiebre desciende al día siguiente. El día 13 de septiembre, ya en posesión del test bacteriostático de antibióticos, se comienza tratamiento con Iloticina a razón de una ampolla intramuscular de 100 mg. cada doce horas; los días 14 y 15 presenta fiebre por encima de 38°, el día 16 tiene 37,1° y los días 17 y 18 presenta 38°. El día 19 se le ponen dos ampollas diarias de Iloticina y toma cuatro comprimi-

dos en las veinticuatro horas, y a partir del día 20 no hace más que tomar dos comprimidos de Iloticina cada seis horas (800 mg. de Eritomicina en las veinticuatro horas) ininterrumpidamente hasta el día de ser dado de alta. El día 20 tiene 37,3°; el día 21, 38,4°, y el día 22, 38°; los tres días siguientes presenta una o dos décimas, y a partir de día 26 se mantiene afebril hasta el día 4 de octubre, en que se le da de alta. El enfermo, durante todo este tiempo, no ha hecho ningún otro tratamiento, habiéndosele mantenido con dieta sin sal, no habiendo sido necesario administrarle ningún cardiotónico por no presentar síntoma alguno de insuficiencia cardíaca. El enfermo, al mismo tiempo que disminuía la fiebre, ha ido mejorando de su estado general, encontrándose, al ser dado de alta, con mejor aspecto, buen apetito y habiendo desaparecido la hepatomegalia y la percusión aumentada del área esplénica.

El día 1 de octubre, tres días antes de ser dado de alta, presenta un hemograma con 3.860.000 hematíes, 6.250 leucocitos y fórmula en la que sólo existen 66 neutrófilos, de los que 6 son bastonados, 3 eosinófilos, 4 monocitos y 27 linfocitos.

El día 21 de octubre vuelve a ser visto por nosotros. Se encuentra muy bien de estado general, con buen apetito, sin disnea ni edemas y continúa sin fiebre. El enfermo nos cuenta que a los doce días de ser dado de alta notó de pronto sensación de mareo con pérdida de visión, síntomas que pasaron rápidamente, junto con hormigueos y frío en todo el lado derecho del cuerpo, sensación que persiste en la actualidad aunque con mucha menor intensidad. La exploración física se mantiene igual en lo que respecta a la auscultación cardíaca, no encontrándose hepato ni esplenomegalia.

El día 22 de octubre se le practica nuevo hemocultivo, según técnica de Schottmüller, en anaerobiosis y aerobiosis, que resulta negativo a los seis días de observación.

El nuevo espectro electroforético, realizado el día 31 de octubre, nos ofrece la existencia de 9,022 gr. por 100 de proteínas totales; albúmina, 3,924; alfa, 0,557; beta, 1,588, y gamma, 2,953, siendo el cociente albúmina/globulina de 0,77.

Las pruebas de función hepática del día 29 de octubre nos demuestran un Hanger de + + +, MacLagan de 11,5 unidades y Kunkel de 28,8 unidades.

El enfermo, por tanto, creemos que se encuentra curado de su endocarditis bacteriana, presentando su valvulopatía mitro-aórtica actualmente en buen estado de compensación, de la cual ha sido un síntoma el accidente vascular descrito en último lugar que no ha dejado secuelas de importancia.

COMENTARIOS.

En la revisión que del material de nuestra Clínica se hizo el año 1947¹, comprendiendo 90 casos de endocarditis malignas, no se encontró ninguna producida por el enterococo entre los 48 hemocultivos que fueron positivos. Posteriormente², se realiza una nueva revisión de los casos acaecidos hasta el año 1952, que comprendía 86 casos de endocarditis malignas, siendo 46 los casos de hemocultivos positivos, entre los cuales se individualizaron cinco como producidos por gérmenes incluidos dentro del grupo denominado comúnmente "enterococos": tres casos de *Streptococcus fecalis*, uno de *S. liquefaciens* y uno de *S. durans*. De la estadística de LOEWE², que comprende 157 casos comprobados bacteriológicamente, sólo seis son producidos por enterococos.

Clínicamente, es muy difícil distinguir la endocarditis bacteriana producida por enterococos de las originadas por otros gérmenes. Como recalca LOEWE, y todos los autores están de acuer-

do, todo enfermo portador de una valvulopatía reumática con fiebre de más de una semana debe ser sospechoso de una malignización bacteriana de su proceso, diagnóstico que en todo caso debe ser comprobado por el hemocultivo. Sin embargo, el mismo LOEWE expone que la endocarditis por enterococo es posiblemente la única que puede asentar sobre un endocardio previamente sano, cosa que nunca hemos visto en el material de nuestra Clínica. El mismo autor, así como JAMES⁵, expone la propiedad de formadores de pus de los enterococos y la frecuencia con que en las endocarditis por estos gérmenes se encuentran lesiones piógenas y abscesos metastáticos del miocardio y otras vísceras.

En nuestro enfermo, la valvulopatía mitro-aórtica acompañada de fiebre, junto con alteraciones renales demostrables en la orina, aumento de la matidez esplénica, leucocitosis y desviación a la izquierda, elevación de la velocidad de sedimentación, alteraciones en el espectro electroforético con pruebas de función hepática inespecíficas positivas, además de la plasmocitosis e hiperplasia reticular en el médulograma, eran datos a favor del anclaje bacteriano sobre el endocardio afecto, a pesar de la ausencia de síntomas que se consideran típicos de las endocarditis bacterianas (panadizos de Osler, manchas de Janeway, acropaquias, etc.).

Desde el punto de vista terapéutico es donde este tipo de endocarditis adquiere más importancia práctica. El enterococo es especialmente resistente a la penicilina, antibiótico de más seguro éxito en la mayor parte de los casos de endocarditis bacteriana por la frecuencia del *S. viridans* como agente causal más habitual en estos casos. Además son frecuentes las recidivas en este tipo de endocarditis después de ser tratados por antibióticos a los que no es especialmente sensible el germen, y que pueden originar mejorías pasajeras, así como también es sumamente frecuente en estos casos el posible desarrollo de resistencias rápidas, aun en los casos de aparente buena respuesta.

Para obtener la sensibilidad de estos gérmenes a la penicilina con curación del proceso es preciso utilizar dosis extraordinarias del antibiótico. LOEWE trató un caso de endocarditis por enterococo con 30.000.000 de unidades diarias por venoclisis continua, a la que combinó el para-amino-hipurato de sodio o la caronamida con el fin de reforzar la acción de la penicilina y mantener las concentraciones del antibiótico en sangre consideradas como efectivas con el fin de poder conseguir la curación. De los seis casos de este mismo autor, cinco eran especialmente resistentes a la penicilina; a pesar de esto, LOEWE sigue aconsejando el tratamiento penicilínico de este tipo de endocarditis, aunque a expensas de utilizar dosis del orden de los 30 a 40.000.000 de unidades diarias.

Asimismo, es el enterococo bastante resistente a la estreptomycin. Sin embargo, la resistencia disminuye a la mezcla penicilina-estreptomi-

cina; el segundo de los casos publicados por JAMES, debido al *S. liquefaciens*, cura perfectamente con esta mezcla, aunque utilizando dosis de penicilina de 20.000.000 de unidades diarias en venoclisis continua; este *S. liquefaciens* era resistente "in vitro" a la penicilina y estreptomycin por separado, pero sensible a la combinación de ambas.

El primero de los casos de JAMES, en el que primero se cultiva un *S. viridans* que desaparece con penicilina, para a los pocos días reaparecer el cuadro febril y cultivarse un *S. fecalis* que no cede a dosis de 20.000.000 de unidades diarias de penicilina por vía intravenosa, se demuestra la sensibilidad "in vitro" del enterococo a la terramicina y a la bacitracina, curando con el primero de estos antibióticos.

En el caso de BURTON⁶ se demuestra la especial sensibilidad del germen a la mezcla clorotetraciclina-eritromicina-estreptomycin, siendo la sensibilidad a cada uno de estos antibióticos por separado bastante menos intensa que a la mezcla de los mismos, con la que se logra la curación del enfermo. Esta misma preferencia de sensibilidad es encontrada por este autor en el estudio "in vitro" con cinco muestras de enterococos distintos. BURTON concluye que si una endocarditis por enterococo no es sensible a la combinación penicilina-estreptomycin, debe acudir-se a la de clorotetraciclina-eritromicina-estreptomycin.

En nuestro caso, el *S. fecalis* era igual y especialmente sensible a la eritromicina y a la estreptomycin, al mismo tiempo que especialmente resistente a la penicilina. El éxito terapéutico con sólo uno de los antibióticos a los que demostró su especial sensibilidad demuestra la importancia del estudio del poder bacteriostático de los diversos antibióticos al germen obtenido en el hemocultivo, proceder diagnóstico este último, por otra parte, que creemos imprescindible en el momento actual en todo caso sospechoso de endocarditis bacteriana. Siguiendo en todo momento este método de proceder, se ahorrarán muchas veces tratamientos innecesarios, a veces insuficientes y en otros perjudiciales, y se logrará conseguir la curación del enfermo en la casi totalidad de las ocasiones.

Por último, consideramos interesante la demostración, en los dos casos de JAMES, de la existencia de abscesos apicales dentarios, en los cuales, previa extracción de los dientes afectados, se logra un cultivo puro del mismo germen aislado en el hemocultivo. Según este autor, numerosas bacteriemias consecutivas a extracciones dentarias son originadas por enterococos. La extirpación de estos focos puede favorecer la curación del proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C., LÓPEZ GARCÍA, E., ALÉS, J. M. y ARJONA, E.—Rev. Clin. Esp., 28, 153, 1948.
2. LEO LOEWE.—Am. Practitioner, 1, 349, 1950.
3. ALÉS, J. M., ARJONA, E. y JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 47, 224, 1952.
4. LÓPEZ GARCÍA, E.—Rev. Ibys, 11, 131, 1953.
5. JAMES, THOMAS N.—Arch. Int. Med., 90, 646, 1952.
6. BURTON ARMIN WAISBREN.—Arch. Int. Med., 94, 846, 1954.