

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO  
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13, MADRID. Teléfono 22 18 29.

TOMO LXX

15 DE SEPTIEMBRE DE 1958

NUMERO 5

## REVISIONES DE CONJUNTO

### SIGNIFICACION CONCEPTUAL DEL CONOCIMIENTO DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA

C. JIMÉNEZ DÍAZ

Instituto de Investigaciones Clínicas. Madrid (\*).

Al comienzo de la era penicilínica se constituyó en España, bajo nuestra dirección, un comité encargado de analizar los casos de indicación. Esto nos permitió ver un número elevado de enfermos de endocarditis maligna lenta, que, por otra parte, como suele ocurrir después de las guerras o en circunstancias difíciles de alimentación, se hicieron muy frecuentes. Un hecho que nos sorprendió fué un grupo de casos con ciertas peculiaridades clínicas y bioquímicas, en los que los hemocultivos eran sistemáticamente negativos. La fiebre era a veces menos elevada, pero en algunos casos ofrecía un curso séptico; la anemia, esplenomegalia, acropaquias, microembolias y el asentar sobre una anterior lesión endocárdica permitían el diagnóstico de endocarditis maligna activa. No obstante, el hemocultivo era reiteradamente negativo; mi colaborador Arjona, Jefe del Departamento Bacteriológico del Instituto, había trabajado varios años con Schottmüller y de él había adquirido la convicción de que si la siembra no se limita a medios líquidos, sino que se hace en medios sólidos, sembrados inmediatamente a la cabecera del enfermo, el hemocultivo en la endocarditis bacteriana es positivo desde la primera vez<sup>1</sup>. Varios autores sostienen que la negatividad puede ser eventual y que es preciso repetirlos cierto número de veces; pero nuestra experiencia es contraria a este supuesto.

BELLI y WAISBREN<sup>2</sup> dicen que debe repetirse hasta cinco veces, pero siembran en medios líquidos.

No obstante esta convicción, los casos que consideramos negativos fueron objeto de repetidos hemocultivos, en algunos hasta 30, siempre negativos. En seguida fuimos dándonos cuenta de algunas diferencias clínicas que nos hacían presumir de antemano la negatividad del cultivo. En primer término, la esplenomegalia muy acentuada, a veces debajo del ombligo, y frecuentemente asociada con leucopenia, trombocitopenia y aceleración intensa de la velocidad de sedimentación —por encima de 100 mm.—. Fre-

cuentemente, fenómenos de arteritis, embolias, púrpura y microembolias, y, sobre todo, la participación renal en forma de una nefropatía difusa con insuficiencia y retención uréica, generalmente no hipertensiva. Desde el punto de vista bioquímico, en casos similares TRÍAS y cols.<sup>3</sup>, así como posteriormente DONZELOT y cols.<sup>4</sup>, señalaron la positividad de reacciones de labilidad (Hanger y similares). Encontramos descenso de los ésteres de la colesteroína, reacción de formogelificación, y de Bramachari positivas como en el kala-azar; y ulteriormente, en una experiencia más amplia, confirmamos una alteración profunda del espectro electroforético con gran aumento de la gamma-globulina. Otro carácter de estos casos era la gran resistencia a la penicilina, hecho señalado también por BAEHR<sup>5</sup>, LOEWE y EIBER<sup>6</sup>, BUYLLA y Cosío<sup>7</sup>.

Tuvimos la oportunidad, por esa resistencia a la penicilina, de hacer algunas autopsias, poco tiempo después de la muerte; éstas se realizaron con meticoloso cuidado de asepsia, tomando el corazón con los vasos pinzados, y haciendo el cultivo del endocardio y de las válvulas cortadas en pedacitos. Tanto los cultivos como la investigación histológica de bacterias resultaron en todos los casos negativos. Desde el punto de vista anatomopatológico, por lo general estaban afectadas las válvulas mitral y aórtica; en algunos casos solamente una. Se encontraron al lado de vegetaciones pequeñas fibrosas consistentes, del tipo reumático, otras, más grandes, blandas, que podían desprenderse, y a su lado úlceras en las valvas similares a las de la endocarditis bacteriana subaguda, así como degeneración fibrinoide en la sustancia fundamental. Por el examen histológico no sería posible diferenciar estas lesiones de las que se ven en la endocarditis bacteriana implantada sobre una endocarditis reumática, en la forma descrita ya por v. GLAHN y PAPPENHEIMER<sup>8</sup>. En otros órganos aparecieron también lesiones; en el riñón, pintado por petequias, predominan las lesiones intersticiales, con gran proliferación conjuntiva, que disocian y ahogan los tubos, y acúmulos de células formando infiltrados, principalmente de células plasmáticas. Los glomerulos, invadidos en parte desde fuera y en parte por formación de semilunas con afectación de los capilares, que en ocasiones podía ser parcial, como está descrito en la glomerulitis embólica. Infiltrados si-

(\*) Conferencia pronunciada en el Congreso Internacional de Medicina Interna. Filadelfia, abril 1958.

milares en gran parte de células plasmáticas, así como reacción fibrilar del conjuntivo y depósito fibrinoide en la pared de vasos y sustancias fundamentales del colágeno, se observaron en el bazo y en el hígado. En el mielograma se demostró también el aumento del número de plasmocitos<sup>9</sup>.

En su conjunto el cuadro clínico y lo esencial del cuadro histológico correspondía a lo descrito por LIBMAN<sup>10</sup> como "bacteria-free stage". Nosotros no podíamos concebir, sin embargo, que esta actividad intensa y este curso progresivo pudiera hacerse si la enfermedad era primariamente bacteriana, en ausencia de bacterias en la sangre y en las mismas válvulas de sujetos muertos con plena actividad febril, histológica y bioquímica. Por otra parte, no hemos visto en ningún caso una fase bacteriana pasajera que abriera camino a esta evolución. En los casos de recidiva en la endocarditis bacteriana, la reaparición del cuadro clínico fué ligada siempre a la positividad del hemocultivo. Algunos autores, que han observado un cuadro semejante al descrito por nosotros, suponen que ha debido haber una fase previa bacteriémica (TRÍAS y cols.<sup>3</sup>, DONZELOT y cols.<sup>4</sup>, MONCKE<sup>11</sup>, SPANG y GABELE<sup>12</sup>, RANTZ y otros<sup>13</sup>). Se trata de una suposición, pero no de una observación confirmada. BAEHR<sup>5</sup> señala observaciones similares, con resistencia a la penicilina y predominio de la insuficiencia renal, cuya naturaleza le parece oscura.

*Nosotros concluimos que en la producción de estas endocarditis no juega ningún papel la implantación de las bacterias en el endocardio, sino que una infección desde lejos puede producir la endocarditis, que, por tanto, sería radicalmente, no eventualmente, bacteriana.*

Haciendo sistemáticamente médulocultivos con el jugo obtenido de la punción esternal, hallamos, de 22 casos, en 15 un resultado positivo de corynebacterias: en 5 correspondiente al tipo XI de Andrews, en 1 el acneis, en 2 el Hoffmannii, y en 7, un tipo no descrito anteriormente, al que dimos el nombre de corynebacteria endocarditis<sup>14</sup>. El valor etiológico de estos gérmenes se puede basar en su reiteración en médulocultivos sucesivos y en su desaparición cuando un tratamiento enérgico con antibióticos hace desaparecer los signos clínicos de actividad. Un dato interesante es que ninguno de estos casos era implantado sobre una lesión congénita como en la S. B. E., sino siempre sobre endocarditis reumática.

El punto de vista que expresamos sobre su patogénesis (15, a, b, c) es que la *lesión endocárdica y del conectivo vascular no es la consecuencia directa de bacterias, sino de un efecto nocivo del plasma alterado*, verosíblemente, por una infección no circulante, desde fuera del endocardio, como consecuencia de la formación de sustancias de reacción, verosíblemente anticuerpos.

En su virtud arrojamus, según creemos, por primera vez, la tesis, hoy muy generalizada en la literatura de enfermedades por "autonocividad", que han sido especialmente estudiadas en la hematología, pero también en otros procesos (reumatismo, bocio Hashimoto, etc.). Hablar de enfermedades por autoinmunidad o autoanticuerpos nos parece inseguro, porque no está demostrado, sino para una parte de estos procesos, que las sustancias nocivas sean tales autoanticuerpos.

La misma endocarditis reumática es también una endocarditis bacteriana, en cuya génesis actualmente aceptamos el papel fundamental de la infección por el strept. hemolítico tipo A, y, sin embargo, la lesión endocárdica es abacteriana. La existencia de

anticuerpos estreptocócicos en las fases agudas o de reactivación es evidente. En cuanto a los autoanticuerpos, constituye una posibilidad (REHJOLEC y WAGNER<sup>16</sup>, BUTTLER y MOESCHLIN<sup>17</sup>) que no puede considerarse demostrada. El aumento de células plasmáticas en los infiltrados en órganos tienen seguramente relación con el aumento de gamma-globulina en el plasma; en esta fracción pueden ir anticuerpos y sustancias nocivas. Algún tiempo después de expresar nosotros nuestro punto de vista, independientemente, EHRLICH<sup>18</sup> expuso el concepto de las enfermedades del colágeno como dis-gammaglobulinosis. Actualmente hay motivos para pensar que en las enfermedades del colágeno, o según la expresión de THOMAS y cols. "systemic fibrinoid diseases", el depósito de fibrina o una forma insoluble del fibrinógeno es un fenómeno fundamental<sup>19</sup>. Verosíblemente la degeneración fibrinoide es un fenómeno de precipitación de la fibrina. Para el caso de la endocarditis reumática, los estudios de MAGAREY<sup>20</sup>, y los de TWEEDY<sup>21</sup>, orientan hacia una nueva concepción de la génesis de la endocarditis reumática crónica como un proceso de trombo o depósito de fibrina y plaquetas que ulteriormente puede quedar secuestrado, recubierto por endotelio; este proceso puede repetirse en cualquier momento de la evolución, transformándose ulteriormente en fibrosis y puede explicar el engrosamiento sucesivo de las valvas, que no sería simplemente depósito de fibrina. No obstante la desaparición del estreptococo A y la normalización de los valores de estreptolisina y estreptokinasa, la endocarditis progresa, como las otras lesiones reumáticas. La disociación entre los que tenemos como signos de la actividad reumática y el hallazgo histológico en las orejuelas obtenidas al hacer la comisurotomía ha sido subrayado por numerosos AA. (CLARK y ANDERSON<sup>22</sup>, NEELEY y cols.<sup>23</sup>, TEDESCHI y WAGNER<sup>24</sup>, etc.). También en los vasos coronarios y otras arterias se descubren trombos de fibrina, plaquetas y leucocitos en la carditis reumática (STETSON<sup>25</sup>), demostrándose una afectación diseminada aquí como en la endocarditis maligna abacteriana.

Un proceso de formación abacteriana de trombos sobre la endocarditis reumática, tiene seguramente más importancia de la que se ha supuesto hasta estos últimos años. Solamente una parte de los enfermos de endocarditis reumática que tienen embolias muestran trombos murales o en la orejuela. En el 51 por 100 de los casos, según las observaciones de WALLACH y cols.<sup>26</sup>, no había fuente visible en el endocardio para los émbolos con infartos múltiples; esto sugiere una formación de trombos que pueden fácilmente desprenderse sin dejar residuos; en el 15 por 100 se encontró una segura endocarditis trombótica no bacteriana, generalmente implantada sobre la lesión reumática, aunque también a veces sobre válvulas con fibrosis involutiva. FRIEDBERG y GROOS<sup>27</sup> estudiaron la tromboendocarditis abacteriana, que corresponde a la llamada endocarditis simple de Königer y tromboendocarditis por Ziegler; se trata del depósito de fibrina y plaquetas sobre el borde de las válvulas, más blandos, y mayores que las vegetaciones reumáticas, que pueden asociarse de un cuadro general de púrpura, afección visceral más difusa e incluso cuadro febril. De alguno de sus casos, los AA. dicen que si no hubiera sido por la negatividad del hemocultivo habrían pensado que se trataba de una S. B. E. Aunque en algunos casos se asocian con una enfermedad caquetizante, no es así siempre y pueden implantarse sobre un endocardio afecto por el reumatismo. Lo mismo confirman últi-



mamente McDONALD y ROBBINS<sup>28</sup> sobre una experiencia de 78 casos. BÖHMIG<sup>29</sup> ha hecho el estudio de la cuestión en un amplio material de autopsias, con tromboendocarditis o endocarditis recidivantes, de los cuales solamente de 10-20 por 100 de los casos se hizo clínicamente el diagnóstico de endocarditis; considera que el crecimiento y progresión del proceso en los casos abacterianos es producido por anomalías en la composición proteica del plasma. ANGRIST y MARQUISS<sup>30</sup> han subrayado cómo desde la era de los antibióticos el número de casos de S. B. E. ha disminuido al paso que ha aumentado la frecuencia de tromboendocarditis abacterianas, considerando que existe un proceso de endocardiosis, de origen oscuro (influencias endocrinas, alimenticias, etcétera), sobre el que puede implantarse la infección bacteriana, o bien cursar sin infección.

Todo lo anterior viene a confirmar los puntos de vista anteriormente expuestos por nosotros. En la etiología de las endocarditis, la implantación de bacterias sobre las válvulas constituye un fenómeno secundario, que influye el cuadro clínico y determina ciertas complicaciones, pero de importancia secundaria en el sentido patogénico. Lo fundamental, común a las endocarditis, es la alteración histológica del endotelio y conectivo de las valvas derivado de la acción sobre las mismas de factores nocivos existentes en el plasma, muy verosíblemente anticuerpos, de reacción a infecciones desde fuera de las mismas. Este sería, desde luego, el caso en la endocarditis reumática y en la "endocarditis maligna subaguda abacteriana", descrita por primera vez por nosotros; asimismo sería el caso de la endocarditis verrucosa atípica de Libman-Sacks (STAHLEIN y RUTNER<sup>31</sup>). El efecto nocivo sobre el endocardio podría no siempre derivar de la existencia de anticuerpos, sino resultar de un trastorno en el equilibrio proteico del plasma, principalmente del sistema fibrinógeno-fibrinolisis. Hay razones para aceptar que la transformación del fibrinógeno en fibrina no es un fenómeno eventual, que se produce sólo en condiciones patológicas; es muy verosímil que constantemente se produzcan tales coagulaciones mínimas, que son destruidas por el sistema fibrinolítico. Tanto en la formación de la trombina como en la lisis de la fibrina interviene el plasminógeno transformado por sus activadores específicos en plasmina. Circunstancias diversas pueden lentificar la fibrinolisis y favorecer el depósito de fibrinógeno insoluble o fibrina en los tejidos. La endocarditis simple de Koeniger, o tromboendocarditis de Ziegler, así como los tipos similares hallados por BÖHMIG, y del mismo modo lo que ANGRIST y MARQUISS llaman endocardiosis como proceso preparatorio a la endocarditis, podrían traducir un fenómeno no bacteriano, ni por anticuerpos, sino dentro de esa línea patogénica de que hablamos. La influencia subrayada por estos autores de factores alimenticios, estado de nutrición, equilibrio endocrino, etc., se haría por esa vía. En la endocarditis trombótica abacteriana es sabido cómo procesos caquetizantes, tumores malignos, etc., constituyen la base sobre la que la endocarditis abacteriana se implanta. Este círculo de ideas podría representarse esquemáticamente así:

#### Discrasia:

endocardiosis (ANGRIST-MARQUISS);  
endocarditis simplex (KÖNIGER) o  
tromboendocarditis de Ziegler;  
tromboendocarditis abacteriana (FRIEDBERG-GROSS).

#### Autonocividad (¿anticuerpos?):

endocarditis atípica verrucosa (LIBMAN-SACKS);  
endocarditis reumática;  
endocarditis subaguda maligna abacteriana (nosotros).

#### Infección valvular:

endocarditis bacteriana → subaguda, secundaria  
↓  
séptica, primaria, aguda.

En suma, si una infección, generalmente cóccica, puede producir una endocarditis, habitualmente de curso agudo maligno, la implantación de bacterias que caracteriza a la endocarditis maligna subaguda se realiza sobre un endocardio enfermo como una complicación ulterior de uno de los procesos incluidos en los dos primeros apartados. Por otra parte, una endocarditis reumática puede transformarse, a través de cambios en el plasma, en un proceso maligno no solamente por la infección valvular, sino también por una infección exoendocárdica que irroga modificaciones en el plasma, con lo cual éste se hace autonocivo. Del mismo modo, una tromboendocarditis sin fenómenos relevantes puede inscribirse en una endocarditis reumática, siendo éste el mecanismo de las embolias y la formación de verrugas laxas.

Estos conceptos pueden ser fecundos en la mejor comprensión de las enfermedades por "autonocividad", y de la génesis y metamorfosis evolutivas de las endocarditis.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ARJONA, E.—Laboratorio, 1, 311, 1946.
2. BELL, J. y B. A. WAISERREN.—Am. J. Med. Sci., 232, 284, 1956.
3. TRIAS DE BES L.; GRAS y FOZ.—Rev. Clin. Esp., 22, 1, 1946.
4. DONZELOT, E.; H. KAUFMANN, J. M. DE BOZEC y S. DE MENDE.—Sem. Hop., 29, 1.533, 1953.
5. BAEHR, G. A.; GERBER.—Adv. In. Int. Med., II, 303, 1947.
6. LOEWE, A.; EIBER.—Am. Heart. J., 34, 349, 1947.
7. BUYLLA, P. A., y J. COSÍO.—Com. al II. Congr. Esp. Card. Barcelona, 1947.
8. V. GLAHN, W. C., y A. M. PAPPENHEIMER.—Arch. Int. Med., 55, 173, 1935.
9. JIMÉNEZ DÍAZ, C.; E. ARJONA y varios cols.—Rev. Clin. Esp., 22, 533 y 507, 1946.
10. LIEMAN, E., y C. K. FRIEDBERG.—Sabacute bacterial endocarditis, 1941.
11. MONCKE, C.—Deut. Med. Wschr., 74, 1.425, 1949.
12. SPANG, K., y A. GABELE.—Deut. Med. Wschr., 74, 1.453, 1949; y Arch. f. Kreisl., 16, 52, 1949.
13. RANTZ, L. A.; W. H. CARNES; R. W. BERNHARD.—Stanf. Med. Bull., 12, 266, 1954.
14. JIMÉNEZ DÍAZ, C.; y E. ARJONA.—Cardiología, 16, 110, 1950.
15. JIMÉNEZ DÍAZ, C.; E. ARJONA; E. ORTIZ DE LANDAZURI, y E. LÓPEZ GARCÍA.—Bull. Inst. Med. Res., 2, 1, 1949.
16. JIMÉNEZ DÍAZ, C.; E. ARJONA, y J. M. ALÉS.—Rev. Clin. Esp., 22, 533 y 507, 1946.
17. REJHOLEC, W., y V. WAGNER.—Ann. Rheum. Dis., 15, 364, 1956.
18. BUTLER, K. R., y S. MOECHSLIN.—Helv. Med. Act., 23, 416, 1956.
19. EHRICH, W.—Am. Heart. J., 43, 121, 1951.
20. BRUNSON, J. G.; L. THOMAS, a. C. N. GAMBLE.—Am. J. Path., 31, 489; 31, 655, 1955.
21. MAGAREY, F. R.—Brit. Med. J., 1, 856, 1951.
22. TWEEDY, P. S.—Brit. Heart. J., 18, 173, 1956.
23. CLARK, R. M., y W. ANDERSON.—Am. J. Path., 31, 809, 1955.
24. MCNEELY, W. F.; L. B. ELLIS, y D. E. HARKEN.—Circulation, 8, 337, 1953.
25. TEDESCHI, C. G., y B. M. WAGNER.—Am. J. Med. Sch., 231, 382, 1956.
26. STETSON, C. A.—J. Exp. Med., 94, 493, 1951.
27. WALLACH, J. B.; L. LUKASH, y A. A. ANGRIST.—Am. J. Clin. Path., 24, 172, 1954.
28. GROOS, L. A., y C. K. FRIEDBERG.—Arch. Int. Med., 58, 620; 641, 662, 1936.
29. McDONALD, R. A., y S. L. ROBBINS.—Ann. Int. Med., 46, 255, 1957.
30. BÖHMIG, R.—Kling. Wschr., 27, 417, 1949.
31. ANGRIST, A., y J. MARQUISS.—Am. J. Path., 30, 39, 1954.
32. STAHLEIN, A., y J. R. RÜTTNER.—Schweiz. Med. Wschr., 87, 1957.