

77
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA
EXAMENES PROFESIONALES
AGOSTO 1986

ETIOLOGIA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA.
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ" 1976-1986



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
RAMON REYES BRIBIESCA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E .

PAGS.

Introducción -----	1
Objetivos -----	4
Capítulo I Generalidades -----	5
Definición de endocarditis infecciosa (bacteriana) -----	5
Endocarditis aguda -----	7
Endocarditis subaguda -----	8
Microbiología en la E.I. aguda y subaguda -----	9
Capítulo II Anatomía Patológica -----	12
Factores predisponentes -----	12
Cardiopatías congénitas -----	14
Cardiopatías reumáticas -----	16
Sitio de la infección -----	18
Vegetaciones -----	21
Capítulo III Diagnóstico de la E.I. -----	30
Hemocultivos -----	31
Técnica para la toma de la muestra -----	33
Volumen de sangre cultivada -----	34
Duración de la incubación -----	36
Hemocultivos hipertónicos -----	38
Hemocultivos para anaerobios -----	39
Hemocultivos para microorganismos exigentes o delicados y dificiles de cultivar -----	41
Observación de los hemocultivos -----	41
Criterios para dar un resultado del hemocultivo -----	42

Capítulo <u>IV</u> Organización del trabajo -----	45
Resultados	
Sexo y Edad, Diagnóstico clínico -----	47
Cardiopatía subyacente -----	48
Endocarditis infecciosa en válvulas naturales y protésicas --	49
Válvulas naturales y Etiología -----	49
Válvulas protésicas y Etiología -----	50
Etiopatogenia y frecuencia del microorganismo -----	51
Tablas -----	53
Discusión -----	61
Conclusiones -----	67
Bibliografía -----	71

INTRODUCCION.

El estudio de los antecedentes históricos de la endocarditis infecciosa resulta extraordinariamente interesante, ya que el nacimiento de la patología y de la bacteriología como ciencias, y el florecimiento fabuloso de la medicina clínica, sobre todo a finales del siglo pasado, son paralelos con el conocimiento de la enfermedad como una entidad clínica definida.

La existencia de lesiones de tipo infeccioso en el corazón, era un hecho tácitamente reconocido por los autores antiguos, pero parece ser que debemos a Fernel (14), la primera descripción de la enfermedad en su libro "Medicina" editado en 1554.

Otro autor a quien se considera como el primero que hizo la descripción de la endocarditis infecciosa fue Lazare Riviere (30) en 1646. En la autopsia de un paciente, encontró los siguientes hallazgos que reportó como sigue: "en el ventrículo izquierdo -- del corazón se encontraron formaciones carnosas redondeadas, de un material similar al del pulmón, la mayor parecía un racimo de avellanas y obstruía el orificio de la aorta"

En 1863, Eichorst (14) publicó la primera clasificación clínica de las diferentes formas de endocarditis. En base al -- cuadro clínico, la endocarditis se clasificó como aguda (séptica) subaguda (endocarditis verrugosa) y crónica (endocarditis fibrosa). Exceptuando quizá esta última forma, esta clasificación sigue vigente.

En marzo de 1885, el joven William Osler (27) (1849-1919) - - quien recientemente había sido designado profesor de Medicina Clínica en la Universidad de Pennsylvania, entregó sus tres Lecturas Gulstonianas sobre "Endocarditis Maligna" al Colegio Real de Médicos. Estos fueron rápidamente publicados en la revista Medicina Británica, Osler tuvo una sostenida e intensa dedicación para los pacientes que sufrían enfermedades infecciosas y los hallazgos -- macro y microscópicos que encontró en sus autopsias. Siempre se caracterizó por su claridad y minuciosidad, lo que le permitió analizar de sus varias series, ciertos fundamentos inconclusos sobre la clasificación y presentación clínica de la enfermedad y con lo cual forjó una línea conceptual que estableció su expresión final en su ensayo sobre endocarditis en 1909.

En su larga existencia fungió como educador médico y como el autor preeminente del libro de texto médico empleado en su época, fue capaz de atraer la atención de sus contemporáneos para una enfermedad pobremente sobreentendida y con sus indicios clínicos de tallados esperó mejorar el entonces diagnóstico "antes de la muerte" (Ante-Mortem). (27)

Respecto a uno de los escritos de Osler (27) sobre endocarditis, presentado en un congreso internacional realizado en Londres en 1881, Cushing (39) comentó que: "las sugerencias de Osler respecto al origen bacteriano de las vegetaciones, es totalmente valioso y lo corroboran los estudios microscópicos".

En una serie de conferencias dictadas en 1885, Osler (27) subrayó que en cerca del 75% de los pacientes con endocarditis bacteriana había también una valvulopatía primaria. Este autor describió con todo detalle las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de la enfermedad y comentó que "los micrococos son elementos constantes en las vegetaciones". En 1909, el mismo autor describió la forma crónica de la enfermedad. En Estados Unidos de Norteamérica, el interés de los médicos por la endocarditis bacteriana subaguda aumentó cuando en 1910 apareció el trabajo clásico de Libman y Celler. Estos autores informaron sus observaciones en 43 casos con endocarditis y describieron en detalle los microorganismos responsables. (27)

De los años de 1885 a 1919, fecha esta última en que Osler murió, sus contribuciones al conocimiento de la endocarditis bacteriana fueron trascendentales.

Finalmente Osler (39) dijo: "Con cuidadosos cultivos sanguíneos, uno debería ser capaz de determinar si existe septicemia o no; esto lo realicé en tres de mis recientes casos. Los cultivos sanguíneos, la presencia de nódulos eritematosos dolorosos, así como la ocurrencia de embolia periférica, proporcionan los datos más importantes para el diagnóstico de esta entidad".

OBJETIVOS

Revisar los aspectos relevantes de la Endocarditis Infecciosa (Endocarditis Bacteriana), padecimiento que antiguamente tenía un 99% de mortalidad.

Analizar las manifestaciones clínicas, cuya sintomatología - ambigua y poco sugerente, puede quedar enmascarada.

Efectuar una revisión estadística del padecimiento, en el -- lapso comprendido entre 1976 a 1986, en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

CAPITULO I

GENERALIDADES.

DEFINICION DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA (BACTERIANA)

El término de endocarditis infecciosa, lo utilizó por primera vez Tayer (49) en el año de 1931 y lo repopularizaron Laner y Weinstein (26); es mucho más apropiado que el de endocarditis bacteriana, debido a que hongos y otros microorganismos son en la actualidad responsables de un número de casos cada vez mayor.

En otros países, se reserva el término de endocarditis "infecciosa" (E.I.) o "bacteriana" (E.B.), calificativo comúnmente utilizado en la literatura anglosajona a un tipo anatomoclínico peculiar de endocarditis, cuyo origen microbiano puede demostrarse mediante el examen histológico de las lesiones, pero que más comúnmente se establece por los hemocultivos in vivo (16)

ENDOCARDITIS INFECCIOSA: Esta afección está caracterizada por las lesiones úlcero-vegetantes del endocardio. Son de naturaleza microbiológica y evidencian una septicemia que el hemocultivo confirmará en general, indicando al mismo tiempo cuál es el --

agente etiológico. Esta infección es poco virulenta y asienta ca si exclusivamente sobre un endocardio previamente alterado por -- una cardiopatía congénita o por una valvulopatía reumática. (10)

La característica de la enfermedad está representada por las lesiones microscópicas úlcero-vegetantes, cuando no se han modifil cado profundamente, por el tratamiento antibiótico. Ninguna otra agresión endocárdica de diferente etiología provoca semejantes al teraciones. El proceso no tiene tendencia a difundirse al miocard dio o al pericardio, al revés que el reumatismo cardíaco. En cam bio, las lesiones endocárdicas se acompañan corrientemente de les siones viscerales que tienen características propias. (10)

El cuadro clínico es el de una infección general (Septicemia) con síntomas endocárdicos, embólicos y vasculares locales de inte nsidad variable. Existen además un cierto número de alteracione nes degenerativas del endocardio, que forman parte o sirven a una endocarditis, por ejemplo: esclerosis o fibroelastosis endocárdica, calcificación, degeneración grasa y amiloidosis. (21)

La E.I. es una enfermedad común e importante, que en orden de frecuencia viene inmediatamente después de las cardiopatías -- congénitas y reumáticas. (21)

De acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad, la endoca rditis infecciosa se ha subdividido desde el punto de vista -- clínico en subaguda y aguda.

ENDOCARDITIS AGUDA

El cuadro clínico típico de endocarditis aguda consiste en fiebre alta, escalofríos, aparición de un soplo cardíaco, si no existía lesión valvular previa y oclusiones vasculares periféricas. En muchos casos la duración de la enfermedad es tan corta que no da tiempo a que aparezcan manifestaciones sistemáticas. Se debe de considerar la posibilidad de endocarditis aguda en todos los pacientes con septicemia sostenida por Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae o Neisseria gonorrhoeae. El agente más común en estos casos es el mencionado primero y el diagnóstico se realiza cuando el microorganismo es aislado en alguna de las muestras. (10)

Empleando el criterio clínico, los casos agudos cursan sus manifestaciones o su duración es menor de 6 semanas. Aquí, la infección endocárdica suele ser secundaria a un foco manifiesto y patente (en muchos casos de naturaleza quirúrgica u otra enfermedad primaria acompañada de septicemia), el cuadro clínico está dominado y oscurecido por el foco inicial y la presencia de microorganismos en la sangre. (10,21)

En general, la endocarditis infecciosa aguda es causada por Staphylococcus aureus, aunque no siempre se cumple esta regla. (16)

ENDOCARDITIS SUBAGUDA

Llamada endocarditis "lenta" en la era preantibiótica, se manifiesta por febrícula y soplo precordial de baja intensidad. A menudo se plantea la posibilidad de carcinomatosis o linfoma y si el soplo cardíaco es mínimo se diagnostica como anémico, lo que es común en esta condición y en estos casos, aún cardiólogos experimentados pueden considerar el soplo como funcional. El médico debe hacer una revisión minuciosa por sistemas inquiriendo por una historia previa de trabajos dentales, manipulación del tracto genitourinario y otros procedimientos realizados semanas o meses antes del inicio de los síntomas. Debido a que muchos de estos pacientes reciben varios ciclos de tratamiento antibiótico, antes de ser referidos a un centro asistencial versado en el manejo de este tipo de problemas, los cultivos sanguíneos iniciales suelen ser negativos pero se tornan positivos en la primera o segunda semana después de suprimido el tratamiento antimicrobiano o cuando éste no ha sido instituido. (16,21,32)

Prácticamente sólo perdura la forma "lenta", la que fué perfectamente individualizada en los albores del siglo por el canadiense Osler (27) (cuyo nombre sirve con frecuencia para designar la enfermedad). La primoinfección, poco virulenta, pasa en general inadvertida, y por tanto no se trata. Es indispensable que exista un endocardio previamente afectado, y muy especialmente lesiones que condicionen un gradiente de presión transvalvular o transeptal importante, con alteraciones debidas a la violencia del "chorro" sanguíneo. (10)

En la endocarditis subaguda cursan sus manifestaciones después de 6 semanas. En general, el foco original de la endocarditis infecciosa subaguda resulta incierto o prácticamente asintomático y el cuadro clínico inicial depende esencialmente de las lesiones endocárdicas y sus complicaciones. Una endocarditis infecciosa subaguda, por regla general, es causada por Streptococcus del grupo viridans. (10,32)

MICROBIOLOGIA EN LA E. I. AGUDA Y SUBAGUDA

La división en endocarditis infecciosa aguda y subaguda no es estricta porque suele ser difícil determinar el momento en que empezó el trastorno y porque además, los síntomas, la bacteriología y los datos anatomopatológicos de las dos formas interfieren en alto grado. Ahora bien, los casos agudos y subagudos suelen ser causados por microorganismos diferentes; sin embargo, en ocasiones aquellos que de ordinario producen la enfermedad aguda originan una endocarditis infecciosa subaguda y los que casi siempre se encuentran en ésta última pueden causar una endocarditis infecciosa aguda. (32,15)

Aproximadamente en el 90% de los casos la E. I. es causada por los siguientes microorganismos: Streptococcus del grupo viridans (S. salivarius, S. mitis y S. bovis), normalmente presentes en la boca, Streptococcus faecalis (enterococo) normalmente presente en el tubo intestinal, Staphylococcus aureus y S. epidermidis. (5,52)

El 10% restante de los agentes etiológicos de los casos clínicos de E.I. está formado por otros microorganismos virulentos - piógenos que causan lesiones de curso agudo o subagudo, entre - - ellos se mencionan a Streptococcus pyogenes (grupo A de Lancefield Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Aerobacter aerogenes, Serratia marcescens, Escherichia coli, Salmonella spp., Pseudomonas, P.aeruginosa, P. maltophilia, Klebsiella pneumoniae (B. de Friedlander), Espirilos y Bacillus anthracis. Los agentes de la brucelosis (B. abortus B. melitensis y B. suis), también producen E.I.**Otro grupo que también está tomando importancia en las últimas décadas como responsable de este padecimiento es el de los hongos, aunque es poco frecuente en la población general y en ausencia de factores predisponentes. Las infecciones por Candida albicans, Aspergillus e Histoplasma capsulatum, representan la mayoría de los casos de endocarditis por hongos. (5,52)

** Los factores predisponentes en estos casos incluyen, la administración prolongada de antibióticos y esteroides, E.I. previa a la diabetes mellitus, infusiones intravenosas de soluciones glucosadas, cirugía cardíaca y la drogadicción. La hiperalimentación parenteral y los catéteres intravenosos dan una particular - predisposición a la infección por Candida. Otras especies menos frecuentes son Cryptococcus neoformans y algunas especies de Mucor, hongos saprofitos poco familiares a los médicos, que incluyen Curvularia geniculata, Phialophora mutabilis, Ormodendrum dermatitidis, miembros del género Sacharomyces, Paecilomyces y Penicillium. (5,52)

*Finalmente se observan infecciones mixtas que plantean dificultades de interpretación y tratamiento; así se tienen las causas por: Streptococcus gpo viridans y Neumococos, Streptococcus gpo viridans y Staphylococcus aureus, Streptococcus gpo viridans y Pseudomonas aeruginosa y otros. (10)

La E.I. viral, llama la atención sobre la existencia de una enfermedad cuyo diagnóstico clínico es extraordinariamente problemático, debido sobre todo a la dificultad existente en la identificación del agente causal.

Experimentalmente se ha logrado la producción de la enfermedad en monos, empleándose el virus Coxsackie grupo B tipo 4. La lesión anatomopatológica se caracteriza por la ausencia de verrucosidades. El tejido valvular se encuentra edematoso e infiltrado por células inflamatorias. (9)

Cuando sea posible lograr en todos los casos el diagnóstico verdadero y el tratamiento eficaz, la distinción entre endocarditis infecciosa aguda y subaguda sólo tendrá valor académico.

Por lo tanto, la división de la E.I. en aguda y subaguda es artificial y debe abandonarse, pues no hay bases clínicas, bacteriológicas ni anatomopatológicas para justificarla. (16)

CAPITULO II

ANATOMIA PATOLOGICA

FACTORES PREDISPONENTES

Se han reportado factores predisponentes para la E.I. hasta en un 30%, y entre los más frecuentes está el antecedente de un manejo odontológico reciente, con la bacteremia consiguiente, lo que en un corazón con daño previo facilita la presentación de la enfermedad; otros antecedentes que se pueden encontrar son amigdalectomía, cirugía urológica, alimentación parenteral, derivaciones ventrículo-venosas, "extravío" de catéteres en torrente circulatorio y drogadicción. (19)

Cuando se desprenden fragmentos de las vegetaciones, (de lo que se hablará más detalladamente) éstos pueden ir a diferentes lugares del organismo dando lugar a manifestaciones sistémicas; las del corazón derecho pueden pasar a pulmones produciendo tromboembolias pulmonares, que aportan datos clínicos dependiendo del sitio y del tamaño del émbolo, las de corazón izquierdo pueden pasar a la circulación general y dar manifestaciones en piel, riñón etc. En este último órgano, además de las lesiones por trombos bacterianos, hay nefritis glomerular por la formación de complejos inmunes que se originan por la unión de anticuerpos que se --

producen contra la bacteria y a ese nivel funcionan como micro---trombos. (19)

La secuencia patogénica se inicia con un episodio bacter_émico, originado en lesiones cutáneas, manipulaciones dentarias u --operaciones en rinofaringe, exploraciones endoscópicas en la vía genito-urinaria, abortos sépticos, infecciones ginecológicas o --abscesos pulmonares. Los microorganismos circulantes se implantan en una válvula dañada o en un sitio en donde por gradientes -de presión se establece un efecto de "chorro" (venturi). La consecuencia del fenómeno hemodinámico es que la válvula mitral se -afecta en 86% de los casos, la aórtica en 55%, la tricúspide en -19.6% y la pulmonar en 1.1%. (24)

En los drogadictos las válvulas afectadas tienen una distribu--ción diferente: la tricúspide en 55%, la aórtica en 35%, la mi--tral en 30% y la pulmonar en 2%. Se postula que las inyecciones "sucias" producen celulitis y flebitis y propician episodios bacter_émicos. La inyección de preparados contaminados con material extraño en suspensión, traumatiza la superficie del endocardio y se producen las condiciones favorables para la implantación bacte--riana en ausencia de patología valvular pre-existente o del efec--to de "chorro". (25)

La turbulencia del "chorro", y el bombardeo de partículas en suspensión (bacterias o impurezas de las drogas inyectadas) dan -como resultado la formación de un trombo de fibrina y plaquetas -al que se adhieren las bacterias circulantes durante el episodio

bacter_émico. La presencia de anticuerpos aglutinantes, como resultado de una infección prolongada, conduce a la agresión bacteriana y a su más fácil depósito en el trombo, inicialmente estéril. (25)

La facultad agregante plaquetaria del estafilococo y la débil actividad de los colibacilos están de acuerdo con la mayor frecuencia observada de endocarditis por cocos Gram-positivos que por bacilos Gram-negativos. (25)

CARDIOPATIAS CONGENITAS

Las cardiopatías congénitas se definen como anomalías anatómicas o funcionales del aparato cardiovascular al nacer. Desafortunadamente, con esta definición no se toman en cuenta las múltiples interrelaciones que durante la vida intrauterina existen entre una malformación congénita y el desarrollo del corazón, pulmón, y de la circulación, ni los cambios anatómicos o funcionales que tienen lugar en la vida extrauterina, que son los factores determinantes de las manifestaciones clínicas de las cardiopatías congénitas específicas. (16)

Las cardiopatías congénitas se producen durante la fase temprana de la vida intrauterina y, generalmente, son el resultado de alteraciones en el desarrollo embrionario de una estructura normal, o bien, esta estructura sólo desarrolla las primeras etapas. La malformación cardíaca, a su vez, modifica la circulación fetal y puede llegar a modificar de manera importante el desarrollo anatómico y funcional del resto de la circulación. (16)

Las cardiopatías congénitas aparecen aproximadamente en 0.8% de niños nacidos vivos. Dos tercios de ellos mueren durante el primer año, cuando no se establece oportunamente el diagnóstico y se aplica el tratamiento apropiado. El reconocimiento oportuno de las cardiopatías congénitas más frecuentes en el niño escolar y en el adolescente, es de importancia trascendental, porque la mayoría de ellas pueden tratarse mediante cirugía con resultados satisfactorios. (16)

Las cardiopatías congénitas se presentan predominantemente en el sexo masculino, pero ciertas cardiopatías congénitas predominan más en un sexo que en el otro; por ejemplo, la persistencia del conducto arterioso y la comunicación interauricular son más frecuentes en el sexo femenino, mientras que la estenosis aórtica valvular, coartación de la aorta, Tetralogía de Fallot y transposición de las grandes arterias, lo son en el sexo masculino. (16)

Las cardiopatías congénitas se deben a la interacción de muchos factores tanto genéticos como ambientales, así que no es posible identificar una causa específica. En la gran mayoría de los casos no es factible identificar un sólo factor causal. Entre los factores ambientales que se sabe interfieren con el desarrollo normal del corazón de los humanos, se incluyen la rubéola materna, el consumo de talidomida durante las primeras fases del embarazo y el abuso crónico de alcohol por parte de la madre. De todas las cardiopatías congénitas, sólo del 5 al 10% es posible atribuir las a alteraciones cromosómicas o a mutaciones genéticas. (16)

No es oportuno exponer aquí en sus detalles el proceso, extremadamente complejo, de la formación embriológica del corazón - y tampoco precisar el mecanismo propio a cada tipo de malformación observado en la clínica. Estos detalles son del dominio del especialista. Pero es necesario que se tenga una noción sencilla de los grandes tipos de procesos embriogénicos normales, cuyas - desviaciones conducen justamente a las principales modalidades de cardiopatías congénitas.

CARDIOPATIAS REUMATICAS

En los pacientes con cardiopatía reumática, ocurre estenosis mitral pura en cerca del 40%. Las dos terceras partes de los pacientes con estenosis mitral reumática son del sexo femenino; en los pacientes adultos con estenosis mitral pura predominante, en el interrogatorio clínico se descubren uno o más ataques de - fiebre reumática. (21)

ESTENOSIS MITRAL: La causa predominante de una estenosis mitral es la fiebre reumática. Es mucho menos frecuente que el origen sea congénito, se observa casi exclusivamente en lactantes y niños; y rara vez es una complicación del carcinoide maligno. La - estenosis mitral, casi siempre de origen reumático, puede acompañarse de una comunicación interauricular. Otras lesiones que pueden obstruir la vía de salida de la aurícula izquierda y, por tanto, producir una estenosis mitral, son los tumores de la aurícula izquierda, en especial el mixioma que es un trombo en la aurícula izquierda. (7)

El área valvular mitral normalmente mide de 4 a 6 cm². Cuando el área mitral disminuye por procesos cicatriciales que afectan sus comisuras (fiebre reumática) o por defectos embriológicos en la formación de dicha válvula (origen congénito), se habla de estenosis mitral. La estenosis mitral comienza a tener repercusión hemodinámica cuando el área valvular disminuye más de 2 cm². Se habla de estenosis mitral ligera cuando el área valvular mitral mide entre 2 y 1.5 cm²; moderada cuando mide entre 1.5 y 1 cm²; y apretada cuando el área valvular es de 1 cm² o menor. (21)

Cuando la estenosis mitral obstruye el libre flujo de sangre que pasa hacia el ventrículo izquierdo, aumenta la presión dentro de la aurícula izquierda, y ello hace que el miocardio auricular realice un trabajo mayor en un intento de vaciar su contenido hacia la cavidad ventricular a través de un área estrecha. Por esa razón aparece hipertrofia de la aurícula izquierda. (21)

ESTENOSIS AORTICA ADQUIRIDA: La estenosis aórtica reumática se produce por adhesión y fusión de las comisuras y de las valvas con neoformación de vasos en las valvas y en el anillo valvular, lo que produce retracción con rigidez de los bordes libres de las mismas, con presencia de depósitos de calcio en ambas superficies y un orificio reducido a una pequeña abertura redondeada triangular. El corazón a menudo presenta otros signos de cardiopatía reumática, en especial a nivel de la válvula mitral. En la estenosis valvular aórtica aterosclerótica, existe un proceso aterosclerótico grave que afecta la aorta y las arterias principales; esta forma de estenosis aórtica ocurre casi siempre en pacientes

con hipercolesterolemia grave. La artritis reumatoide puede afectar la válvula aórtica, produciendo estenosis aórtica caracterizada por un engrosamiento nodular de las valvas que afecta también la porción proximal de la aorta ascendente. (7)

La obstrucción de la cámara de salida del ventrículo izquierdo, dificulta el vaciamiento de sangre hacia la aorta, de tal forma que el ventrículo izquierdo prolonga su tiempo de expulsión, tanto más cuanto más acentuada sea la obstrucción, hasta lograr pasar una cantidad determinada de sangre a través de un orificio más estrecho. Este valor estará en relación directa con la severidad de la estrechez, a mayor gradiente, mayor grado de obstrucción. Esta sobrecarga sostenida a través del tiempo es causa de hipertrofia ventricular izquierda. Así pues, la cardiomegalia y la insuficiencia cardíaca son eventos que aparecen tardíamente en la evaluación de esta valvulopatía y preceden a la muerte del paciente. (7)

SITIO DE LA INFECCION

El primer estudio detallado acerca del mecanismo de implantación de las bacterias en el endocardio lo realizaron Grant, Wood y Jones (20). Aunque ya antes Osler, en 1885 (21) mencionó la posibilidad de que los trombos de plaquetas fueran el sitio de la implantación bacteriana; dicha observación fue corroborada por los autores primero mencionados, quienes notaron que la localización de los trombos correspondía muy de cerca a los sitios en que preferentemente se encuentra el proceso infeccioso; al decir de los -

autores, aquéllos actuarían como una barrera temporal que protegería a las bacterias de los fagocitos endoteliales. Los mismos autores postularon que, cuando la válvula se encuentra dañada en la región subendotelial y además bajo condiciones de tensión, como - por ejemplo las áreas de contacto del sitio de golpe de las valvas entre sí, el endotelio se rompería y sería aquí en donde se depositarían los trombos de plaquetas. La presencia de irregularidades en la superficie valvular, cuando se encuentran cubiertas de endotelio, no predispone a la endocarditis infecciosa; los - trombos de plaquetas deben permanecer desprovistos de endotelio - por lo menos durante dos días, según sus observaciones, y es sólo durante este breve intervalo en el que las bacterias se instalan en la superficie valvular.

La lesión primaria se debe a proliferación anormal del tejido mesenquimatoso, que posteriormente sufre necrosis fibrinoide, lo que da origen a un cuadro histológico difícil de diferenciar - de un trombo ordinario. En este sitio de necrosis endocárdica se localizan primeramente las bacterias. La inflamación subsecuente del tejido conectivo endotelial se debe a la reacción humoral de defensa, de aquí se origina un proceso continuo de proliferación endotelial, con formación de células gigantes y destrucción bacteriana que da la imagen histológica de endocarditis verrugosa. El concepto está de acuerdo perfectamente con la observación frecuente de cicatrización y actividad bacteriana concomitantes. (12)

Las evidencias, al momento, inclinan a suponer que la endo -

carditis infecciosa no tiene un origen embólico. Es más probable que la infección valvular se realice a través de la sangre que circula por las cavidades del corazón. (12)

Lo que resulta difícil de explicar, de todos modos, es la fijación en la superficie de las válvulas cardíacas de bacterias -- que pasan con la sangre que circula a gran velocidad.

Hay varias hipótesis respecto a este hecho y son las siguientes:

a).- Se considera a este respecto, que es el punto de mayor velocidad sanguínea donde la nutrición del endocardio se encuentra disminuida y por ende, donde la susceptibilidad a la siembra, por bacterias es más alta. (41)

b).- También se sugiere que la endocarditis ocurre solamente en los sitios donde la velocidad del flujo sanguíneo es alta - y que son los gradientes altos de presión, que se producen al ser impedida la sangre a través de orificios estrechos, los responsables de las llamadas lesiones hemodinámicas, en las que se asentará la endocarditis (superficie ventricular de las válvulas aórticas insuficientes, superficie auricular en la insuficiencia mitral y por detrás de estrechamientos, coartaciones y fístulas arteriovenosas). (41)

Otro factor importante en la implantación de la infección es el que se ha hecho notar. Las bacterias circulantes son absorbidas por las células endoteliales del endocardio, al igual que lo que sucede con el resto de las células endoteliales del organismo

ocasionándose necrosis celular y disolución de la continuidad del endotelio. Este daño se cubre con un depósito de fibrina que aparentemente actúa como un mecanismo de defensa, pero al mismo tiempo representa el medio ideal para iniciar la infección local, - - cualquier alteración afecta considerablemente la respuesta inflamatoria de las válvulas y origina reducción de las vegetaciones. (55)

Se considera que el defecto fundamental encontrado en todos los tipos de endocarditis, ya sea bacteriana o no, es un metabolismo normal del tejido conectivo. Después de estudios cuidadosos en materiales de necropsia, en casos de endocarditis infecciosa, se encontraron alteraciones de la substancia colágena del endotelio valvular en sitios distantes de las lesiones bacterianas activas. (55)

VEGETACIONES

La lesión prototípica en la endocarditis infecciosa es la -- vegetación valvular que consiste en una masa amorfa de plaquetas, eritrocitos, leucocitos, fibrina y bacterias: en la base se encuentra la reacción granulomatosa e infiltración inflamatoria - - inespecífica. La actividad inflamatoria puede llevar a la supuración y destrucción valvular. Estas excrecencias o vegetaciones superficiales constituyen lo más saliente de la endocarditis infecciosa y permiten su diferenciación en bacteriana o no bacteriana, dependiendo de la existencia o no de gran cantidad de bacterias. (43)

CARACTERISTICAS DE LAS VEGETACIONES: Macroscópicamente a simple vista, el aspecto característico de la endocarditis infecciosa está dado por la presencia de vegetaciones, tanto en las válvulas como en el endocardio parietal mural. Su tamaño es variable y no es dato seguro para diferenciar las diversas formas de endocarditis, aunque generalmente las de origen bacteriano suelen ser de mayor tamaño y volumen que las reumáticas, con una dimensión media de 5 mm. Cuando son múltiples pueden tener un tamaño que varía entre 1 a 2 mm hasta 1 a 2 cm o más. Las vegetaciones reumáticas suelen ser pequeñas de 0.5 a 2 mm de diámetro y se disponen a lo largo de la línea de cierre de los bordes valvulares. Las vegetaciones, en ocasiones pueden llegar a tener diámetros muy grandes que incluso obstruyen los tractos de entrada o de salida del ventrículo izquierdo, o sea que se localicen sobre la válvula aórtica. (12,15,35)

En cuanto al tamaño, las vegetaciones se clasifican en los siguientes grados: I: pequeñas; II: medianas; III: grandes. (43)

Stewart (43) y colaboradores dicen que, el tamaño de la vegetación fue de poco valor para predecir la etiología del padecimiento, o las diferentes complicaciones como insuficiencia cardíaca o embolias; ya que una vegetación pequeña puede llevar al paciente a las mismas complicaciones que le produce una vegetación de gran tamaño. Sin embargo, los pacientes con vegetaciones demostradas ecocardiográficamente tienen mayor riesgo de embolia, que aquéllos en quienes no se detectan.

El color de las vegetaciones varía entre el gris, gris-amarillo, café claro, café oscuro y el rojo; el color café se atribuye a la presencia de fibrina y el rojo a los eritrocitos. (12)

La forma de las vegetaciones es también variable; las vegetaciones en forma exuberante como coliflor, planas, granulosas, -- poliposas, irregulares, ulceradas o porulentas, suelen ser producidas por una endocarditis infecciosa aguda o subaguda. Las vegetaciones de la endocarditis infecciosa (bacteriana) son de gran tamaño por la aparición de coágulos sanguíneos gelatinosos en la superficie ulcerada. Su consistencia es friable, lo que explica su fácil fragmentación y por tanto, la diseminación de las partículas en forma de émbolos. (12)

Lo más característico de la lesión lo constituye la presencia dentro y fuera de las vegetaciones, de gran cantidad de bacterias. Como regla, éstas se encuentran en la periferia de la masa de fibrina, lo que hace muy poco probable que se produzca la embolia séptica. (12)

COMPLICACIONES LOCALES DE LAS VEGETACIONES: Cuando se desprenden fragmentos de las vegetaciones, aquéllos pueden ir a diferentes lugares del organismo dando lugar a manifestaciones sistémicas; las del corazón derecho pasan a pulmones produciendo -- tromboembolias pulmonares, que pueden aportar datos clínicos dependiendo del sitio y del tamaño del émbolo; las de corazón izquierdo pasan a la circulación general y pueden dar manifestaciones en piel, riñón, etc.; en este último órgano, además de las --

lesiones por trombos bacterianos, hay nefritis glomerular por la formación de complejos inmunes que se originan por la unión de anticuerpos que se producen contra la bacteria y a ese nivel funcionan como microtrombos. (12)

FORMA DE DISEMINACION DEL AGENTE AGRESOR

"De una manera general se puede afirmar que las lesiones infecciosas son, en última instancia, lesiones inflamatorias:" --- Anderson. (1)

Esta afirmación reviste extraordinaria importancia, ya que todos los principios fundamentales aplicables a la reacción corporal, son igualmente aplicables a las lesiones infecciosas.

Pero el factor más importante para diferenciar a la infec-ción de las lesiones producidas por agentes físicos o químicos, es que las bacterias pueden proliferar dentro del cuerpo, dando así un estímulo continuo y prolongado para la reacción inflamatoria. Las bacterias, además, elaboran una gran variedad de agentes inflamatorios y ciertas sustancias que son las enzimas, que modifican la respuesta normal a la inflamación.

Podemos pensar que la causa de la enfermedad bacteriana, sea cual sea el agente agresor, es la muerte tisular. Desconocemos, hasta el momento, el mecanismo intimo preciso por el cual las bagterias producen muerte celular, aunque las evidencias inclinan a suponer una base química (tóxica), las necrotoxinas. Estos agentes son numerosos y variados; actúan de diversas maneras, siendo su común denominador el producir bloqueo de los procesos enzimati

cos dentro de la célula, con el consiguiente cese de sus funciones.

Conviene aclarar algunos de los términos corrientemente empleados al referirse a la infección bacteriana.

BACTEREMIA: Es aquella condición en la que las bacterias -- circulan en el torrente circulatorio, sin producir síntomas asociados de toxemia ni manifestaciones clínicas. Es por lo general transitoria, durando unos cuantos minutos. Lo importante de esta condición es su extraordinaria frecuencia; se le encuentra en circunstancias aparentemente inocuas, extracciones dentales, heridas superficiales, etc.. La bacteremia es el punto de partida de muchas infecciones aparentemente aisladas de los órganos internos - y en la endocarditis infecciosa tiene una importancia fundamental (28,36)

Las bacteremias ocurren después de manipulación de tejido infectado, cirugía en áreas contaminadas e inicialmente en una variedad de infecciones sistémicas y localizadas. Su clasificación, en base al tiempo en que los microorganismos se detectan, - es la siguiente:

BACTEREMIA INTERMITENTE: Localizadas en puntos, causan abscesos generalmente asociadas con fiebre de origen determinado finalmente. (2)

BACTEREMIA CONTINUA: Es la característica en una endocarditis aguda o subaguda. La cantidad de microorganismos circulantes

en el 54% de los casos muestra una cuenta de colonias que oscila de 1 a 30 UFC/ml-1 (unidad formadora de colonias X mililitro) en estreptococos y 41% 1 a 10 UFCx ml-1, en endocarditis estafilocócica. (2)

SEPTICEMIA: Es una infección difusa, en la cual los microorganismos infecciosos y sus toxinas se encuentran presentes en la sangre. La septicemia se origina por:

a).- Extensión directa del foco infeccioso, a un vaso sanguíneo abierto.

b).- Trombosis de un vaso sanguíneo en el área de inflamación.

c).- Invasión de los vasos capilares linfáticos y extensión del proceso infeccioso al torrente circulatorio. (28,36)

Los cambios patológicos que caracterizan a la septicemia son de tres tipos:

1).- Cambios degenerativos, que son el resultado de la acción de las toxinas; estos cambios son, principalmente: Degeneración parenquimatosa, degeneración hialina, necrosis focal, atrofia, daño capilar, hemorragia, edema, hemólisis y anemia.

2).- Reacciones de Defensa.- estas son generales, como la fiebre, taquicardia y leucocitosis, o bien específicas como, la hiperplasia del sistema retículo endotelial, la cual depende de la severidad y de la duración de la infección.

3).- Efectos Locales.- estos son los más importantes y como se señaló anteriormente, la endocarditis infecciosa aguda vegetante es generalmente, complicación de la septicemia, frecuente-

mente por estafilococos. (12)

PIEMIA: Forma de septicemia en la que las bacterias piógenas presentes en la circulación forman focos secundarios en los órganos y tejidos. (28,36)

SEPTICO PIEMIA: Cuando los microorganismos, transportados por los leucocitos, producen focos metastásicos. (28,36)

SAPREMIA: Es la presencia en la sangre de metabolitos venenosos (toxinas), resultando del crecimiento de organismos saprofitos en tejido necrótico, ejemplo, la gangrena. (28,36)

TOXEMIA: Es aquella situación en la que los signos y síntomas de la enfermedad se deben a la presencia de toxinas circulantes y no a la presencia de microorganismos infecciosos en el torrente circulatorio. (28,36)

CONSIDERACIONES SOBRE LOS AGENTES ETIOLÓGICOS DE SEPSIS.

Las bacterias que aparecen en septicemias provienen de la flora habitual de las zonas sépticas del organismo y/o de fuentes exógenas. El mecanismo de producción de la sepsis está en función de numerosos factores, dependiendo del microorganismo implicado y de los mecanismos específicos y no específicos de inmunidad del huésped. Hasta la primera mitad de este siglo las bacterias Gram-positivas constituían los hallazgos frecuentes en los hemocultivos. En la actualidad, en casi todos los centros de atención médica se advierte un incremento notable en las sepsis por bacterias Gram-negativas. A pesar de su limitada capacidad -

de invasión en personas normales, su ubicuidad en el ambiente hospitalario, su marcada resistencia a los antibióticos y la frecuencia del hallazgo de cepas con factores de resistencia transmisibles, hace que los pacientes debilitados sean receptores fáciles de las mismas y más aún, de los pacientes quirúrgicos, donde la bacteria tiene acceso al torrente circulatorio. Las frecuentes instrumentaciones son también una causa determinante del aumento mencionado. (25)

En los hemocultivos, el punto de partida del hallazgo de bacterias Gram-positivas como Streptococcus sp., Streptococcus del gpo viridans, Staphylococcus aureus, suele ser el aparato respiratorio superior y la zona oral. El Streptococcus del grupo D (enterococo) localizado en forma regular en las zonas intestinal, uretral y vaginal, suele ser causa de sepsis en pacientes instrumentados en sus vías urogenitales. Las sepsis por enterococos tienen tendencia a la cronicidad, persistencia y acantonamiento en las vías biliares, por los cuadros de choque endotóxico, el problema de detectar el foco se agudiza. Todas las bacterias Gram-negativas, aerobias y anaerobias, pueden provocar choque endotóxico con septicemia o sin ella, es necesario localizar entonces el punto de partida. Las zonas sépticas que tienen normalmente mayor concentración de bacterias Gram-negativas, son el intestino y el aparato genital; justo la frecuencia más elevada de choque endotóxico y de septicemia, por bacilos Gram-negativos, se encuentra como complicación en los pacientes prequirúrgicos abdominales, ginecológicos y obstétricos. En neonatología, las sepsis

por bacilos Gram-negativos de la flora habitual y ambientales, --
son frecuentes y temibles por el elevado porcentaje de muertes --
que producen. (19)

CAPITULO III

DIAGNOSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Las pruebas de diagnóstico en las enfermedades infecciosas - caen dentro de cuatro categorías:

1).- La demostración de un agente infectante (bacteriano, - micótico, viral, protozoario o helmíntico) en muestras obtenidas del paciente.

2).- La demostración de una respuesta significativa de antiu cuerpos en el paciente. Esto frecuentemente implica la demostración de un aumento en el título de anticuerpos específicos y por tanto requiere dos muestras obtenidas en intervalos de 10 a 20 -- días.

3).- La demostración de sensibilidad cutánea significa -- evidencia de hipersensibilidad a los antígenos de un agente infeu cioso particular.

4).- La demostración de alteraciones en una serie de deteru minaciones de laboratorio clínico, que sugieren en forma inespecu fica o apoyan la sospecha de enfermedades infecciosas. (23)

Los exámenes de laboratorio generalmente incluyen el estudio microscópico de materiales frescos teñidos y sin teñir y la prepu ración de cultivos bajo condiciones ambientales que sean adecua--

das para el crecimiento de una amplia variedad de microorganismos, lógicamente incluyendo aquél del que más se sospeche de acuerdo con los datos clínicos. Si se observa el microorganismo, se aísla se notifica al médico este dato preliminar. Posteriormente se intentará la identificación completa por técnicas bacteriológicas, micológicas o de otro tipo. En todos los casos en que se aíslan microorganismos patógenos significativos antes del tratamiento es imperioso realizar exámenes posteriores durante y después del tratamiento. (23)

El hallazgo de laboratorio más importante en pacientes con E.I., es aislar la bacteria y hongo por lo menos en dos cultivos sanguíneos. El diagnóstico bacteriológico de E.I., se facilita por la presencia de septicemia relativamente constante que explica el alto porcentaje de cultivos sanguíneos positivos. (23)

HEMOCULTIVOS

En el paciente con fiebre, con o sin signos o síntomas de localización, el hemocultivo es la prueba más útil y más frecuentemente usada para demostrar la presencia de infección sistémica, -- que más tientan el criterio clínico y bacteriológico son la endocarditis infecciosa subaguda y la brucelosis. La confirmación del diagnóstico depende casi sólo del aislamiento del agente causal en la sangre. Muchas veces este agente es escaso; otras aparece en abundancia y desaparece para reaparecer algunas horas más tarde. Además, puede complicarse por el hecho de que el paciente haya recibido una terapéutica con antibióticos. Esta puede no alcanzar el nivel suficiente como para erradicar al microorganismo,

pero ser suficientes como para inhibir su crecimiento en los medios del cultivo. Por lo tanto, deben intentarse todos los métodos para aislar el microorganismo etiológico en la septicemia. - (22,23)

En personas sanas, los cultivos de sangre obtenidos correctamente permanecen estériles. Aunque ocasionalmente pueden ingresar en la sangre microorganismos de la flora respiratoria y gastrointestinal normal, el sistema retículo endotelial los elimina rápidamente, son transitorios y rara vez afectan la interpretación de los resultados del hemocultivo. Si un hemocultivo es positivo, el hecho es de gran valor clínico, siempre y cuando se haya descartado la posibilidad de un error técnico. Por lo tanto, es de gran importancia seguir la técnica correcta al llevar a cabo el procedimiento. (22,23)

Se considera que después de una terapéutica antimicrobiana adecuada es obligación del médico obtener un hemocultivo negativo al terminar el tratamiento y, otro, después de dos semanas en aquellos pacientes que sufrieron endocarditis infecciosa subaguda. - En la brucelosis, los hemocultivos positivos se obtienen casi siempre durante la exacerbación de los síntomas y la elevación de la temperatura aunque incluso durante la fase aguda, no siempre se consigue el aislamiento del microorganismo. (22,23,28)

TECNICA PARA LA TOMA DE LA MUESTRA.

Las siguientes reglas, aplicadas rígidamente, dan resultados dignos de confianza.

1.- Utilizar sólo equipo estéril y técnica aséptica estricta.

2.- Aplicar una ligadura y localizar una vena fija por tacto, para evitar al máximo la palpación después de que se ha insertado la aguja.

3.- Preparar la piel aplicando tintura de yodo al 2% en círculos concéntricos, empezando en el sitio en que hacer la punción cutánea. Eliminar el yodo con alcohol al 70%. No tocar la piel con los dedos después de que se ha preparado. Alternativamente, la limpieza y descontaminación puede ser acompañada por una aplicación vigorosa de una preparación de ovidona-yodo.

4.- La contaminación potencial del tapón de los frascos de cultivos o recipientes para coleccionar se evita si son limpiados - simultáneamente con alcohol o una preparación de yodo y el exceso de contaminante es eliminado antes de inyectar la sangre. En cada caso el agente desinfectante actúa por aproximadamente un minuto.

5.- Generalmente, 10 ml de sangre en adultos y 1 y 2 ml en niños es suficiente para el cultivo. La sangre es distribuida en recipientes de cultivo aerobios y anaerobios al hacer la recolección en el laboratorio. La proporción de sangre al medio puede ser de 1:10 a 1:20.

6.- Informar sin demora los resultados positivos.

7.- Recordar que, de acuerdo con las últimas experiencias, las infecciones mixtas sobre todo en aquellos pacientes bajo antibioticoterapia o tratamiento interno, con antagonistas metabólicos, no son tan raras como podría suponerse. El cuadro clínico - definido o no de una septicemia, plantea al médico muchas dudas y problemas, por lo que resulta claro que el estudio bacteriológico de la sangre (hemocultivo) es el que permitirá el diagnóstico definitivo. (3,4,22,23)

VOLUMEN DE SANGRE CULTIVADA

El efecto de la sangre cultivada en la detección de sepsis - raramente ha sido probado independientemente sin las variables -- del medio y método de detección. Los estudios han demostrado que cuando el volumen de sangre cultivada es aumentado de 2 a 20 ml, el número de cultivos positivos aumenta de 30 a 50%. (3,4,22,23)

En efecto, el volumen de sangre cultivada parece ser relativamente más importante que el medio o la atmósfera de incubación diferente para niños y adultos, sin que esto salve para tomar grandes cantidades de sangre en niños pequeños particularmente recién nacidos. En pequeños y niños, de 1 a 5 ml de sangre para el cultivo son suficientes. (3,4)

Sin embargo, cultivos de menos de 1 ml de sangre detectan - bacteremia en pequeños cuando la concentración de microorganismos es suficientemente alta, muestras iguales o mayores de 1 ml muestran un gran resultado aún en niños. (3,4)

La sangre puede obtenerse por punción arterial o venosa. En general, no hay ventajas significativas en el empleo de cualquiera de ambas muestras. La sangre venosa es la más utilizada en adultos y se recurre a la primera cuando se trata de pacientes que han sido sometidos a canalizaciones múltiples o en niños con venas de poco calibre, que no permiten punciones repetidas. (22)

NUMERO DE MUESTRAS DE SANGRE PARA CULTIVO: Depende de la -- gravedad clínica de la enfermedad, el número y el período en que -- se extraigan. Debe ser superior a dos para tener, por una parte, mayores posibilidades de cultivar el microorganismo y, por otra, posibilitar la reiteración del hallazgo en dos o más muestras que permitan así aumentar la oportunidad de descartar una contaminación. (3,4,22,32)

FRECUENCIA: Está en función del cuadro clínico. En la E.I. aguda, es suficiente con 3 cultivos sanguíneos que se pueden realizar en 2 horas, o bien, 4 muestras en un lapso de una a dos horas, sobre todo en aquellos pacientes que deben recibir terapéutica o que la reciben antes de la nueva dosis. En la E.I. subaguda lo adecuado son 3 cultivos que pueden realizarse a lo largo de 24 horas o bien espaciarse cada 4 a 6 horas durante 1 o 2 días, y repetirlos si permanecen negativos después de 24 a 48 horas de incubación. (3,4,22)

En pacientes que eventualmente dan hemocultivos positivos, -- el desarrollo usualmente aparece en los primeros cultivos que se tomaron, aunque puede haber un gran retardo hasta que el creci---

miento se hace evidente. Cerca del 90 - 95% de los hemocultivos positivos en casos demostrados de E.I., se encuentran entre los 5 primeros cultivos tomados. (3,4,22)

EN QUE MOMENTO DEBEN HACERSE LAS EXTRACCIONES: Hasta hace unos años, se consideraba que el momento ideal era aquel del pico febril antes, durante o después. En la actualidad, se considera preferible que las extracciones se efectúen en las temperaturas normales del paciente, ya que en la hipertemia se cree que hay esterilidad de la sangre recolectada, y porque algunos microorganismos son termolábiles arriba de 38°C, de tal manera que se cubran estas eventualidades. (3,4,22,32)

DURACION DE LA INCUBACION: Por lo menos el 95% de las bacterias clínicamente importantes, se aíslan de los cultivos sanguíneos alrededor del séptimo día de incubación. Por lo tanto, son suficientes un total de 7 días de incubación. Geraci y col. (17,18) encontraron que, cuando menos en uno o varios cultivos sanguíneos de 10 pacientes con endocarditis debida a Eikenella, Haemophilus, Cardiobacterium o Actinobacillus, requirieron entre 7 y 23 días para desarrollar en el hemocultivo. Además, las manifestaciones clínicas de la enfermedad en estos casos no siempre sugieren el diagnóstico de E.I. por lo que se recomienda que los cultivos se incuben por un total de 2 semanas. (3,4)

CULTIVOS: Siempre fue un motivo de preocupación lograr un medio de cultivo para sangre que permitiera obtener el desarrollo de todos los microorganismos aerobios, facultativos o anaerobios

que puedan provocar septicemias. Como las exigencias culturales y nutritivas de los mismos, son a veces muy dispares, es difícil lograr un medio ideal y por ello se recurre a una serie de éstos que disminuyan al máximo el riesgo de resultados negativos por fallas o insuficiencias técnicas. En el momento actual se está trabajando en esto, para lograr que en un solo frasco se obtengan desarrollos de aerobios, anaerobios y organismos dependientes de CO_2 . La elección del medio conveniente depende del microorganismo cuya presencia se sospecha. Para la mayor parte de hemocultivos han resultado satisfactorios los medios generales. Se han desarrollado diferentes tipos de hemocultivos para el desarrollo de microorganismos exigentes o difíciles de desarrollo. (3,4,22,23,28)

Una aproximación al medio ideal lo constituye el caldo triplicaseína-soya y el caldo infusión cerebro corazón (BHI) el primero es un excelente medio de cultivo de uso universal para el aislamiento de numerosos microorganismos de requerimientos nutricionales exigentes, está constituido por un hidrolizado pancreático de caseína y peptona de soya, y es ideal para el rápido desarrollo de microorganismos difíciles de desarrollar en otros medios poco enriquecidos. Cuando a este medio se le agrega un anticoagulante como el polianetolsulfonato (SPS) que es el ideal por ser antagonista de la acción bactericida, se posibilita el aislamiento de microorganismos con mayor frecuencia, que si se siembra la sangre tratada con citrato de sodio, tóxico para algunos de ellos. Son numerosas las investigaciones realizadas con el SPS que prueban el incremento de hallazgos positivos y llegan a la conclusión

que este compuesto debiera estar presente en los medios que se emplean para hemocultivos. El SPS es y por lo general, efectivo -- desde una concentración del 0.025% al 0.005% porque provee una rápida acción neutralizante para asegurar más cultivos positivos. Además, provoca la inmediata inhibición de la fagocitosis y la -- neutralización de los efectos bactericidas del suero. Los inhibidores naturales bacterianos como los anticuerpos, complemento, betalisisina, fagocitosis y los antibióticos, reducen su actividad -- con rapidez ante la presencia de este anticoagulante. Sirve también para prevenir la posible destrucción de bacterias debilitadas como esferoplastos, protoplastos y formas L cuyas paredes celulares están alteradas y son células osmóticamente sensibles. Las variantes bacterianas pueden romperse y lfsarse en un medio para hemocultivos usual. (3,4,22,23,28)

HEMOCULTIVOS HIPERTONICOS: Casellas y col. basaron el éxito de este tipo de medios hipertónicos en un trabajo presentado en el Congreso de Bioquímica en 1972, donde pudieron obtener una recuperación de un 45% de hemocultivos positivos por desarrollo exclusivo en medios hipertónicos. Se demostró muchas veces la importancia del anhídrido carbónico para favorecer el aislamiento de bacterias de pared celular defectuosa encontrados en la sangre y en otras muestras clínicas. La presencia de un ambiente anaeróbico permitirá el desarrollo de anaerobios y facultativos, como, por ejemplo, estreptococos, neumococos y estafilococos, así como clostridios anaerobios. (4)

HEMOCULTIVOS PARA ANAEROBIOS: Los medios de cultivo para anaerobios varían de laboratorio a laboratorio por las condiciones en que se trabaja. Las condiciones esenciales que se requieren para un cultivo en anaerobiosis son:

a).- Condiciones suplementarias en el frasco de cultivo, vacío y concentración de gases dentro de la campana.

b).- Presencia de polianetolsulfonato (SPS), que varía muy poco de medio a medio (0.025 - 0.005%) se trata de un anticoagulante polianiónico que inhibe complemento, interfiere con la fagocitosis, inactiva concentraciones clínicas de aminoglucosídicos, aunque tiene un efecto inhibitorio sobre Neisseria gonorrhoeae, que es difícil más no imposible, que este microorganismo sea responsable de endocarditis infecciosa. (2,3,4,22)

Un medio de cultivo para anaerobiosis con tioglicolato, se considera insuficiente si se utiliza como único recurso de identificación de anaerobios, ya que la ausencia de desarrollo en el mismo no autoriza en modo alguno a informar "no se obtuvo desarrollo de anaerobios". Se sugiere que si se carece del sistema Gas-Pak para anaerobiosis puede substituirse por alguna de las otras técnicas descritas (jarras para anaerobiosis, tioglicolato con tapón de vaselina-parafina o sin él, pirogalol, etc.). Los medios bifásicos (tipo Ruíz Castañeda) tienen la ventaja de permitir la observación del crecimiento sin recurrir a observaciones microscópicas o a repiques periódicos, sobre todo cuando se trata de bacterias que no producen mayor turbiedad, como son los estreptococos. Para diferenciar entre septicemia verdadera y contaminación,

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

conviene agregar en cada serie una placa de agar sangre, preparada con la sangre del paciente, agregada al 5% a agar tripticosa - soya e incubarla en atmósfera de CO_2 (método de la vela). Si las bacterias son contaminantes, aparecerán solo en superficie, no -- así si se trata de una septicemia pues aparecerán tanto en superficie como en profundidad, o sólo en profundidad. (2,3,4,22)

Si el paciente está ya bajo tratamiento hay varios métodos - para neutralizar los antimicrobianos.

1).- PRESENCIA DE POLIANETOLSULFONATO (SPS).- La neutralización o la disminución del nivel de antibióticos en la sangre, - - usualmente se realiza diluyendo la sangre en el medio de cultivo en relación 1:10 y agregando polianetolsulfonato sódico, el cual inactiva los aminoglucósidos en el caldo de cultivo, como una - de sus propiedades. (2)

2).- ADICION DE PENICILINASA.- Igual que el SPS, inactiva al antibiótico pero aquí al núcleo de la penicilinasa por rompimiento del anillo β -lactámico. (2)

3).- ABSORCION DEL ANTIMICROBIANO A RESINAS PRESENTES EN LA SANGRE.- Otro método es el de procesar la sangre en un dispositivo que remueve agentes antimicrobianos. Este dispositivo es un - recipiente que contiene resinas absorbentes catiónicas y polímeros en medio con SPS. Estas resinas eliminan hasta 100 microgramos de antibióticos por mililitro así como a algunos otros inhibidores bacterianos de la sangre. El principal inconveniente del - método es que los indicadores macroscópicos de crecimiento (turbidez, hemólisis y colonias) no se pueden detectar. (32)

HEMOCULTIVOS PARA ORGANISMOS EXIGENTES O DELICADOS Y DIFICILES DE CULTIVAR.- Aquí se realizan subcultivos de rutina en medios enriquecidos, las incubaciones prolongadas (más de 2 semanas) suelen ser suficientes para detectar estos microorganismos, algunas variantes necesitan de la adición de aminoácidos o vitaminas como L-cisteína y piridoxal, respectivamente . (5,22)

Para Brucella, se recomienda el caldo de soya tripticasa con 10% de CO₂ y el cultivo se incuba durante dos meses. Se resiembra a intervalos regulares en agar de soya tripticasa, incubando igualmente en atmósfera con bióxido de carbono. (5)

La endocarditis infecciosa. de tipo micótico la encontramos principalmente en pacientes con válvulas protésicas, adictos a drogas por vía intravenosa, inmunodeprimidos o en pacientes con alimentación parenteral prolongada. El microorganismo, Candida sp., que es por excelencia un oportunista, es el que se aísla más frecuentemente. Como es facultativo, se recomienda un medio bifásico (medio de Ruíz Castañeda) ventilado u oxigenado, adicionándole BHI. (2,3,4,5,20)

OBSERVACION DE LOS HEMOCULTIVOS

I.- La detección preliminar de crecimiento en el frasco o en los frascos de hemocultivo, puede basarse en los siguientes hechos:

- a).- Aparición de turbiedad en el caldo.
- b).- Cambio de color en la sangre.
- c).- Hemólisis de la sangre.

d).- Burbujas de gas en el caldo.

Sin embargo, debe recordarse que la incubación prolongada de un hemocultivo, siempre dará como resultado la desintegración de los hemáticos, que provocará una turbiedad y un cambio de color -- aunque el cultivo sea negativo. (2,28)

II.- Debe efectuarse en forma permanente la observación de los hemocultivos no menos de 10 días y realizar resiembras periódicas a medios sólidos a partir de los líquidos. Para lograr la reversión de variantes bacterianas que desarrollan en los medios hipertónicos, se aconseja el pasaje sucesivo a medios con hipertonicidad decreciente (caldo triptefina soya con 15 y 5% de sacarosa).

III.- Los cultivos positivos casi siempre son exclusivos -- del agente etiológico y se aíslan en la mayoría de las muestras.

IV.- Para efectuar las resiembras en forma periódica, con la misma asepsia que para la inoculación, se requieren jeringa y aguja estériles para transferir unos mililitros del cultivo a un tubo estéril, así como al medio agar triptefina soya con sangre -- con incubación aerobia y anaerobia cuando sea necesario. La identificación se realiza a través de la coloración de Gram, examen bioquímico de sus características y procedimientos serológicos. - (3,4,22,28)

CRITERIOS PARA DAR UN RESULTADO DEL HEMOCULTIVO

Si se desarrollan microorganismos a partir de los hemocultivos.

Es necesario entonces determinar su significación descartando un error técnico. Aunque no es posible establecer en forma concluyente que cualquier hemocultivo positivo indica septicemia, los siguientes criterios pueden ser de utilidad en la diferenciación de los positivos "verdaderos", de las muestras contaminadas.

1.- Desarrollo del mismo tipo de microorganismo en cultivos repetidos: Septicemia.

2.- Desarrollo de un gran número de un solo tipo de microorganismos en cultivos cuantitativos: Septicemia.

3.- Pequeño número de varios microorganismos diferentes: sugestivo de contaminación.

4.- La aparición en uno solo de los varios cultivos, de la flora común de la piel (Staphylococcus epidermidis, difteroides) es sugestiva de contaminación. (La presencia de tales organismos en más de un cultivo o en cultivos de médula o sea además del hemocultivo, aumenta la posibilidad de septicemia).

5.- Los microorganismos "esperados" (por ejemplo, Streptococcus del grupo viridans, o enterococo) en supuestas endocarditis, es más factible que tengan significación etiológica que los microorganismos encontrados comúnmente como contaminantes. (3,4,22,23,28)

La frecuencia de cultivos negativos en E.I. varía de un 3 - 64% (4) sus causas pueden ser:

a).- Endocarditis del lado derecho en adictos a drogas por inyecciones por vía intravenosa, o en endocarditis mural.

b).- Por terapia actual con antimicrobianos.

c).- Por microorganismos de cultivo difícil como por ejemplo, Haemophilus sp., Actinobacillus, Cardiobacterium hominis, -- Eikenella corrodens, Brucella sp., estreptococos de crecimiento - deficiente, micobacterias, hongos, virus.

d).- Finalmente, errores en la técnica y en el proceso de - los cultivos. (3,4,22,28)

En la actualidad, en la mayoría de los cultivos de sangre ne gativos y por exámenes microscópicos del daño de las válvulas car díacas, se ha demostrado la presencia de cocos Gram-positivos, y, algunos cultivos de válvula cardíaca permiten aislar microorganismos, generalmente Streptococcus del grupo viridans. En otros casos, cuando el cultivo de la válvula es negativo, se puede deber a razones diferentes; las facultades del microorganismo se han al terado por la antibióticoterapia y permanecen localmente como bac terias no virulentas, las condiciones locales forzan y permiten o ceden, además, la persistencia de algunas bacterias cuyo metabo- lismo es bien adaptado a los tejidos valvulares. El mejoramiento de métodos para aislar, es todavía uno de los campos abiertos de la investigación de la E.I. en cultivos de sangre negativos. - - (3,4,22,28)

CAPITULO IV

ORGANIZACION DEL TRABAJO.

Se revisaron 1,628 protocolos de autopsias y 15,625 informes de biopsias realizadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", en el período comprendido entre el 1º de Enero de 1976 al 31 de Diciembre de 1986.

En 16 casos de los 15,625 revisados, se estableció el diagnóstico anatomopatológico de E.I. en válvulas resecaadas durante cirugía cardíaca (biopsia excisional); y en 88 casos de las 1,628 revisados se estableció en material de necropsia, para dar un total de 104 casos de E.I. con diagnóstico patológico definitivo. Hubo 19 casos de los 104 en los que no se obtuvo información clínica ni microbiológica por diferentes razones: 10 pacientes por ser recién ingresados al Instituto, un expediente extraviado y en 8 no se supo la causa. Estos se eliminaron y el estudio se realizó en 85 casos completos. Se tuvo especial interés para que, en ninguno de los casos, el estudio anatomopatológico dejara duda, eliminando aquéllos en los que existiera incertidumbre sobre su etiología. Se revisó así mismo el expediente clínico en cada caso, en el Departamento de Archivo y Bioestadística, para que pos-

teriormente se pudieran tabular datos como: edad, sexo, antece
dentes de importancia, inicio de la enfermedad, cardiopatfas pre
vias (reumática, congénita y otras) y datos del Laboratorio de -
Microbiología.

RESULTADOS

SEXO Y EDAD

Del total de 85 casos estudiados, 46 pertenecen al sexo masculino (54%) y 39 al femenino (46%).

La relación observada respecto al sexo fué de 1:0.8, es decir con un ligero predominio masculino.

La edad de los enfermos varió entre los 3 meses de edad y los 70 años con un promedio de 31.7 años. De acuerdo a grupos etarios, se ve que en la tercera década de la vida se tiene la mayor incidencia: (29%) seguida de la segunda (23%) y cuarta (19%) (Tabla I).

DIAGNOSTICO CLINICO

Se estableció el diagnóstico clínico de E.I. en 48 pacientes (57%), se sospechó en 13 más (15%) y no se estableció en los 24 restantes (28%) en quienes se consideró fiebre reumática activa, septicemia, o infección sin definir el diagnóstico correcto (Tabla II).

CARDIOPATIA SUBYACENTE

En 51 pacientes (60%) existía el antecedente de valvulopatía reumática inactiva, (Tabla III) del total de estos casos, 17 (20%) pertenecían a pacientes con válvulas naturales y 34 (40%), a pacientes con válvulas protésicas.

En 18 pacientes (21%) existía el antecedente de valvulopatía congénita, (Tabla III) del total de estos casos, 14 (16.5%) pertenecían a pacientes con válvulas naturales y 4 (5%) a pacientes -- con válvulas protésicas.

Finalmente, hubo un grupo de 16 casos (19%) donde la valvulopatía inicial que fué asiento de la E.I. no estaba definida en los documentos clínicos ni en el archivo de patología, a este grupo - le llamamos "Diagnóstico no Precisado"; de éste, en 14 casos ---- (16.5%) la E.I. se asentó sobre válvulas naturales y en 2 casos - (2%) en válvulas protésicas (Tabla III).

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN VALVULAS NATURALES Y PROTESICAS

VALVULAS NATURALES:

De los 85 sujetos, 45 (52.9%) tenían E.I. asentada en válvulas naturales. Las válvulas afectadas fueron: 23 aórticas (51.1%) 5 mitrales (11.1%), 5 tricúspides (11.1%) 2 pulmonar (4.5%) y en ambas válvulas (aórtica-mitral, mitral-tricúspide y aórtica-mitral tricúspide) 10 (22.2%) (Tabla IV)

ETIOLOGIA:

Los hemocultivos realizados en los pacientes con E.I. sobre válvulas naturales, resultaron positivos en 25 casos (55.5%). Se reportaron hemocultivos negativos en 20 casos (44.5%).

Los microorganismos encontrados fueron los siguientes: - - - Staphylococcus aureus 6/25 (24%), Staphylococcus epidermidis en 3/25 casos (12%), Streptococcus (sp., no hemolítico gpo. "D", gpo. viridans y exigente no identificado) 8/25 casos (32%) y 1/25 un coco Gram-positivo no tipificado (4%) (Tabla V).

De Gram-negativos se aislaron 5/25 casos (20%), aquí Enterobacter sp. estuvo presente en 3 casos, le siguió Klebsiella sp. en un caso y un coco Gram-negativo no tipificado.

Otros microorganismos que afectaron las válvulas naturales -- fueron: Bacillus sp. 1/25 casos (4%), levadura tipo Candida sp. - 1/25 casos y otro microorganismo no identificado (4%) (Tabla V).

Como se mencionó arriba, fueron 20 los hemocultivos negativos y de éstos, 10 pacientes (50%), antes de ingresar al Instituto, --

recibieron tratamiento con antibióticos no especificados y por tiempo no determinado.

VALVULAS PROTÉSICAS:

Del total de los 85 casos, 40 (47%) presentaron E.I. asentada en válvulas protésicas de diversos tipos. Las afectadas fueron: 10 aórticas (25%), 21 mitrales (52.5%), una tricúspide - - - (2.5%) y 8 (20%) en ambas válvulas (aórtica-mitral y mitral-tricúspide) (Tabla IV).

De los pacientes, 14 (35%) cursaban un episodio temprano de endocarditis y los 26 restantes (65%) padecían endocarditis tardía.

ETIOLOGIA:

Los hemocultivos realizados en 40 pacientes fueron en número variable, de 3 a 10 por enfermo, resultando positivos para algún microorganismo 25 (62.5%) y negativos 15 (37.5%).

Los microorganismos aislados en hemocultivos positivos fueron: Staphylococcus aureus 3/25 (12%) en los casos tempranos y -- 5/25 (20%) de los tardíos, Staphylococcus epidermidis 1/25 (4%) - en los tempranos y 2/25 (8%) en los tardíos, los microorganismos del género Streptococcus se aislaron 1/25 (4%) casos en los tempranos y 4/25 (16%) en los tardíos (Tabla VI).

En nuestra serie, debido a Gram-negativos se aislaron 4/25 - casos tardíos (16%). De este grupo, Pseudomonas sp resultó en -- 2/25 casos (8%), Salmonella sp 1/25 caso (4%) y Escherichia coli 1/25 casos (4%) (Tabla VI).

Otros microorganismos que afectaron las válvulas protésicas

son; Peptococcus sp 1/25 caso (4%), Lactobacillus sp 1/25 caso - (4%) que cursaban un episodio tardío y 2/25 casos muy importantes de levaduras tipo Candida sp con un caso temprano (4%) y otro tardío (4%) (Tabla VI). Se obtuvieron cultivos negativos en 15 casos (37.5%), hay que hacer hincapié que de los pacientes en quienes fue negativo, 8/15 (53.3%) habían recibido tratamiento con antibiótico desconocido y por tiempo no determinado antes de su ingreso al Instituto.

ETIOPATOGENIA Y FRECUENCIA DEL MICROORGANISMO:

Resumiendo la etiología de la E.I. tanto en válvulas naturales como protésicas, se tuvo un total de 85 pacientes con hemocultivos tomados en número variable (de 3 a 10 por paciente) considerando positivos y negativos. Se reportaron positivos para algún microorganismo 50 (58.8%) y negativos 35 (41.2%).

Los microorganismos aislados fueron: Staphylococcus aureus 14/50 casos (28%), Staphylococcus epidermidis 6/50 casos (12%), Streptococcus grupo viridans 5/50 casos (10%), Streptococcus grupo "D"*(no enterococo) 2/50 casos (4%), Streptococcus grupo "D" - (enterococo) 1/50 (2%), Streptococcus B hemolítico grupo "A" 2/50 casos (4%), Streptococcus exigente, no identificado 1/50 (2%), -- Streptococcus sp 2/50 (4%), Peptococcus sp 1/50 (2%) y un coco Gram-positivo. Todos los microorganismos mencionados están enmarcados en la tabla VII, dentro de la misma tabla están incluidos los bacilos Gram-positivos, Bacillus sp 1/50 (2%) y Lactobacillus sp 1/50 (2%),

En la tabla VIII se incluyen cocos y bacilos Gram-negativos como sigue: Enterobacter sp 3/50 casos (6%), Pseudomonas sp 2/50 casos (4%), Klebsiella sp * 1/50 casos (2%), Escherichia coli 1/50 casos (2%), Salmonella sp 1/50 (2%) y 1/50 casos un coco Gram-negativo (no tipificado) (2%).

** Otros microorganismos que se aislaron son los siguientes: levaduras tipo Candida sp 3/50 casos (6%), Mycobacterium fortuitum 1/50 casos (2%) y un caso de hemocultivo positivo donde no se identificó al microorganismo (2%).

Debemos recalcar que en nuestra serie de 35 (41.2%) hemocultivos negativos, 18/35 (51.4%) pacientes recibieron tratamiento con antibiótico no especificado antes de ingresar al Instituto.

TABLA I
 ENDOCARDITIS INFECCIOSA
 EXPERIENCIA I.N.C. ANATOMIA-PATOLOGICA 1976-1986
 FRECUENCIA POR EDAD.

EDAD	NO. DE CASOS	%
1A. DECADA	2	2
2A. DECADA	20	23
3A. DECADA	25	29
4A. DECADA	16	19
5A. DECADA	9	11
6A. DECADA	9	11
7A. DECADA	4	5
T O T A L	85	100.0%

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

TABLA II
 ENDOCARDITIS INFECCIOSA
 EXPERIENCIA I.N.C. ANATOMIA-PATOLOGICA
 1976-1986,
 DIAGNOSTICOS CLINICOS.

DIAGNOSTICOS CLINICOS	NO. DE CASOS	%
DIAGNOSTICO CLINICO CORRECTO	48	57
DIAGNOSTICO CLINICO SOSPECHADO	13	15
DIAGNOSTICO CLINICO EQUIVOCADO	24	28
NO DIAGNOSTICADO,	(16) --	--
FIEBRE REUMATICA ACTIVA.	(5) --	--
SEPTICEMIA, INFECCION,	(3) --	--
T O T A L .	85	100.0%

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

TABLA III
 ENDOCARDITIS INFECCIOSA.
 EXPERIENCIA I.N.C. ANATOMIA-PATOLOGICA. 1976-1986
 PARA LAS DIVERSAS CARDIOPATIAS TANTO EN VALVULAS
 NATURALES COMO PROTESICAS.

CARDIOPATIA SUBYACENTE	VALVULAS NATURALES	VALVULAS PROTESICAS	TOTAL DE CASOS.	%
CARDIOPATIA REUMATICA.	17	34	51	60
CARDIOPATIA CONGENITA.	14	4	18	21
DX NO PRECISADO	14	2	16	19
T O T A L .	45	40	85	100.0%

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

TABLA IV
 ENDOCARDITIS INFECCIOSA.
 EXPERIENCIA I.N.C. ANATOMIA-PATOLOGICA 1976-1986.
 SITIO DE LA AFECCION VALVULAR

VALVULAS AFECTADAS	VALVULA NATURAL	VALVULA PROTESICA	NO. DE CASOS	%
VALVULA AORTICA	23	10	33	39
VALVULA MITRAL	5	21	26	31
VALVULA TRICUSPIDE	5	1	6	7
VALVULA PULMONAR	2	0	2	2
V. AORTICA-MITRAL	7	7	14	17
V. MITRAL-TRICUSPIDE	1	1	2	2
V. AORTICA-MITRAL-TRICUSPIDE	2	0	2	2
T O T A L .	45	40	85	100.0%

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

T A B L A V̄
 ENDOCARDITIS INFECCIOSA
 EXPERIENCIA I.N.C. BACTERIOLOGIA.
 MICROBIOLOGIA EN VALVULAS NATURALES.

1976-1986.

MICROORGANISMOS.	No. DE CASOS.	%
<u>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</u>	6	24
<u>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</u>	3	12
<u>STREPTOCOCCUS</u> NO HEMOLITICO "D" (NO ENTEROCOCCO)	1*	--*
<u>STREPTOCOCCUS SP</u>	2	8
<u>STREPTOCOCCUS</u> DEL GRUPO <u>VIRIDANS</u>	4	16
<u>STREPTOCOCCUS</u> EXIGENTE, NO IDENTIFICADO	1	4
<u>ENTEROBACTER SP</u>	3	12
<u>KLEBSIELLA SP</u>	1*	4*
<u>BACILLUS SP</u>	1	4
LEVADURA TIPO <u>CANDIDA SP</u>	1	4
COCO GRAM (-) (NO TIPIFICADO)	1	4
COCO GRAM (+) (NO TIPIFICADO)	1	4
MICROORGANISMO (NO TIPIFICADO)	1	4
T O T A L	25	100%

T A B L A VI

ENDOCARDITIS INFECCIOSA.

EXPERIENCIA I.N.C. BACTERIOLOGIA,

1976-1986.

MICROBIOLOGIA EN VALVULAS PROTESICAS.

MICROBIOLOGIA	ENDOCARDITIS TEMPRANA.	%	ENDOCARDITIS TARDIA.	%
<u>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</u>	3	12	5	20
<u>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</u>	1	4	2	8
<u>STREPTOCOCCUS</u> DEL GRUPO <u>VRIDANS</u>	-	-	1	4
<u>STREPTOCOCCUS</u> NO HEMOLITICO "D" (NO ENTEROCOCO)	-	-	1	4
<u>STREPTOCOCCUS</u> NO HEMOLITICO "D" (ENTEROCOCO)	-	-	1	4
<u>STREPTOCOCCUS</u> B HEMOLITICO "A"	1	4	1	4
<u>PEPTOCOCCUS</u> SP	-	-	1	4
<u>LACTOBACILLUS</u> SP	-	-	1	4
<u>PSEUDOMONAS</u> SP	-	-	2	8
<u>SALMONELLA</u> SP	-	-	1	4
<u>ESCHERICHIA COLI</u>	-	-	1	4
<u>MYCOBACTERIUM FORTUITUM</u>	-	-	1	4
LEVADURAS TIPO <u>CANDIDA</u> SP	1	4	1	4
T O T A L	6	24%	19	76%

T A B L A S VII
 ENDOCARDITIS INFECCIOSA,
 EXPERIENCIA I.N.C. BACTERIOLOGIA,
 ETIOLOGIA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA.

1976-1986.

MICROORGANISMOS: COCOS Y BACILOS GRAM (+)	NUMERO DE CASOS	%
<u>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</u>	14	28
<u>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</u>	6	12
<u>STREPTOCOCCUS</u> DEL GRUPO <u>VIRIDANS</u>	5	10
<u>STREPTOCOCCUS</u> GRUPO "D" (NO ENTEROCOCO)	2*	4*
<u>STREPTOCOCCUS</u> GRUPO "D" (ENTEROCOCO)	1	2
<u>STREPTOCOCCUS</u> B HEMOLITICO GRUPO "A"	2	4
<u>STREPTOCOCCUS</u> EXIGENTE, NO IDENTIFICADO	1	2
<u>STREPTOCOCCUS</u> SP	2	4
<u>PEPTOCOCCUS</u> SP	1	2
COCO GRAM (+) (NO TIPIFICADO)	1	2
<u>BACILLUS</u> SP	1	2
<u>LACTOBACILLUS</u> SP	1	2
T O T A L	37	74%

* ESTE PACIENTE TUVO UNA INFECCION POLIMICROBIANA.

T A B L A VIII
 ENDOCARDITIS INFECCIOSA.
 EXPERIENCIA I.N.C. BACTERIOLOGIA, 1976-1986.
 ETIOLOGIA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA.

MICROORGANISMOS: COCOS Y BACILOS GRAM (-)	NUMERO DE CASOS	%
<u>ENTEROBACTER SP</u>	3	6
<u>PSEUDOMONAS SP</u>	2	4
<u>KLEBSIELLA SP</u>	1*	-*
<u>ESCHERICHIA COLI</u>	1	2
<u>SALMONELLA SP</u>	1	2
COCO GRAM (-) (NO TIPIFICADO)	1	2
T O T A L	8	16%

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHÁVEZ".

* UN MISMO CASO, VER TEXTO. PAGS. 11, 51, 52, 65, 69, 70.

** VER OTROS MICROORGANISMOS. PAGS. 10, 52, 64, 65, 69, 70.

DISCUSION.

Los 85 casos estudiados que tienen como diagnóstico E.I. cumplieron con los criterios bacteriológico, anatómico e histopatológico.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede ver que la relación observada respecto al sexo fué de 1:0.8 con un ligero predominio masculino, que no concuerda con lo reportado por otros autores, de 2:1 (53) y 3:1 (60).

La mayor parte de los autores informan el hecho de la frecuencia más elevada de E.I., entre la segunda y quinta décadas, con edad promedio de 40 años (6,8,34). En los enfermos de esta Institución ésta fue de 31.7 años, hecho que se puede explicar por la elevada frecuencia de la cardiopatía reumática que aún existe en nuestro país. Algunos autores informan que la edad ha tendido a aumentar con el paso de los años especialmente en los últimos treinta, dato que se atribuye al abatimiento de la frecuencia de la cardiopatía reumática (11), que se refleja en un menor número de casos a edades más tempranas.

En cuanto al diagnóstico clínico, Zghaib y col. (60) reportan un 96.9% con diagnóstico correcto, lo cual difiere de los resultados obtenidos aquí, que muestran tan solo un 57% de acierto en el diagnóstico clínico. Esta diferencia es lo más probable que se deba a que hubo un largo período de evolución entre la aparición de los síntomas y el momento en que el enfermo acudió al -

hospital y fue también común que ya antes se hubiera calificado al cuadro clínico como faringitis, bronquitis u otra infección. Por este motivo, muchos enfermos, antes de llegar al hospital, habían recibido diferentes tratamientos sin que el antibiótico, la dosis, la vía y el tiempo de administración fueran los adecuados para tratar la E.I., pero sí ocasionaron modificaciones en el cuadro clínico.

En el 60% de los casos estudiados existía el antecedente de valvulopatía reumática, mientras que en otros trabajos solo se presentó en un 24% (56), 48% (32) hasta 53% (13). Esto se debe a que la frecuencia de la valvulopatía reumática en nuestro medio es mayor que en otros países. Mientras que en la cardiopatía congénita los resultados sí coincidieron, reportándose un 18%, dato similar a los de otras series 20% (8), 16% (11) y 19% (37), por lo cual, no se encontraron diferencias significativas. Como se sabe, no es necesaria la presencia de cardiopatía previa para que se desarrolle E.I., ya que el proceso infeccioso puede injertarse sobre una válvula normal. En ninguno de los casos estudiados se observó esta eventualidad.

Los 85 casos estudiados que tuvieron E.I. se dividieron en dos grupos: El primero formado por aquellos pacientes con E. I. sobre válvulas naturales y el segundo constituido por pacientes -- con E.I. injertada sobre prótesis valvular, ésta última se subdividió, a su vez, en temprana y tardía, de acuerdo al lapso entre la cirugía y el inicio de las manifestaciones clínicas. Cuando éste era menor de 60 días se consideró temprana y cuando era mayor como

tardía (53), se hizo esta última diferencia debido a que su evolución clínica así como su etiología son diferentes.

La frecuencia de E.I. protésica en el grupo que se analizó es alta: 47% para el total de los 85 casos; diversos autores informan una frecuencia global que va del 2% al 9.5% (40,42,54). Se puede ver por lo anterior, que la frecuencia de E.I. protésica en nuestro medio es alta, si bien no muy fuera de lo informado en la literatura. Se piensa que el factor primordial en los casos tempranos es el uso de antimicrobianos de espectro reducido en la profilaxis y en los casos de endocarditis tardía es el descuido de los enfermos en solicitar atención médica pronta.

En este trabajo se reportaron 25 hemocultivos positivos (62%) y 15 negativos (37%). Fernández y cols (13) reportan 66% para los positivos y 34% para los negativos, datos similares a esta estadística.

Los microorganismos aislados en la E.I. protésica, son similares a los encontrados por otros autores. Staphylococcus aureus se aisló en 12% de los casos tempranos y 20% de tardíos, en las otras series, 11.4% de los tempranos y 19.2% tardíos (54). Del género Streptococcus hubo un caso de los tempranos (4%) y 4 de los tardíos (16%). Los microorganismos del género Streptococcus resultan ser excepcionales en las endocarditis protésicas (58). Los microorganismos Gram-negativos en este trabajo, se aislaron en casos tardíos (16%) de este grupo, Pseudomonas sp resultó ser responsable de 2 casos (8%). En comparación con otras publicaciones los Gram-negativos reportados dan 20.5% para los casos tempranos y -

13.6% para los tardíos (54). En estos datos no se reportan casos de E.I. temprana; en cambio, en los casos tardíos el dato es un poco elevado en nuestro medio, en comparación con lo reportado. En el caso de Pseudomonas sp lo informado por otros autores es semejante (45,47,58).

En prótesis, Watanakunakorn (54) analiza los datos al respecto y comunica que hasta 1970 se calculaba que la infección en prótesis aórtica era del 4.2% en promedio, contra 1.50% en mitrales, relación que difiere con los datos obtenidos en nuestra estadística, de 25% en aórticas y 52.5% en mitrales.

Zhghaib y cols. (59) reportan infección en 22 prótesis mitrales, en 10 aórticas y en 5 casos más que tenían afección de ambas válvulas, aquí la relación es justamente una proporción de 2 a 1, frecuencia que concuerda con los datos mostrados en esta estadística.

La etiopatogenia y frecuencia de los microorganismos responsables muestra que en los últimos años los causantes de E.I. han variado y cada vez es más frecuente descubrir microorganismos poco comunes, lo cual podría ser consecuencia del desarrollo de las técnicas microbiológicas, o de un cambio en su espectro de actividad (46,57). En este trabajo se observa un predominio de microorganismos Gram-positivos, especialmente Staphylococcus y Streptococcus en sus diferentes especies, ya que por lo menos el 75% de los casos son causados por estos microorganismos.

** La endocarditis causada por hongos es un problema relativamen

te reciente y su incidencia va en aumento debido, entre otras cosas, al difundido empleo de antibióticos y citotóxicos. Entre los hongos, los agentes de endocarditis más comunes, son diferentes especies de Candida (61). El primer caso de E.I. por éste se informó en 1940 (24) en un drogadicto. Aún cuando hasta 1945 sólo se había informado de tres casos de infección valvular causada por este microorganismo (31), en los datos reportados en este estudio se presentó la oportunidad de observar 3 casos de E.I. candidiásica que son los reportados por Palacios y col. (33).

*Las bacteremias polimicrobianas han recibido poca atención y, consecuentemente, las endocarditis ocasionadas por más de un microorganismo muy pocas veces se han revisado como tales, a pesar de que su frecuencia parece ser cada vez mayor (44). En esta investigación ocurrió un caso poco habitual, con una extraordinaria, rara y grave E.I.

*La presencia de más de un microorganismo como causa de E. I. es una situación como se dijo, poco usual; en general, la frecuencia de septicemias polimicrobianas se calcula de 6 a 8% del total (29) y de éstas, un porcentaje mínimo corresponderá a una E. I. Cuando existe una septicemia polimicrobiana habitualmente se encuentran factores predisponentes, y lo mismo sucede en los casos de endocarditis, con factores como los siguientes; hemodiálisis, drogadicción y cirugía (38). Es de llamar la atención que sólo el paciente de esta investigación tenía valvulopatía previa.

Respecto a los demás microorganismos que también tienen la misma frecuencia en otros trabajos estadísticos están: Peptococcus sp., Bacillus sp., Lactobacillus sp., Enterobacter sp., Pseudomonas sp., Klebsiella sp., Escherichia coli y Salmonella sp (13,50,59-60).

CONCLUSIONES.

En nuestro medio, la incidencia de la E.I. es ligeramente mayor en el hombre y ocurre en la tercera década de la vida.

La E.I. es un padecimiento de múltiple etiología y constituye una complicación temible de padecimientos valvulares adquiridos, de malformaciones congénitas, reumáticas y también de válvulas sin patología previa, aunque este último caso no se observó - en este estudio.

El mecanismo por el cual las bacterias se implantan en las - válvulas es muy complejo y no se ha esclarecido totalmente.

La división de la E.I. en aguda y subaguda es artificial y - debe abandonarse, pues no hay bases clínicas, bacteriológicas ni anatomopatológicas para justificarla.

Debido a que al cuadro de E.I. le faltan numerosos signos, - aún la sospecha de ésta se vuelve difícil y expuesta a error. En efecto, la fiebre, el mal estado general y algunos otros hechos - conducen a pensar con alguna frecuencia en fiebre reumática o septicemia.

Resulta notable la baja frecuencia de signos que tradicionalmente se habían considerado típicos de la E.I., resultado del cuadro clínico cambiante de la enfermedad en los últimos años. La - razón de este cambio parece ser la introducción a la clínica de - potentes antibióticos, sumando a esto los pacientes con tratamien

to externo, que dificulta o enmascara el cuadro clínico clásico de la enfermedad.

Entre los datos auxiliares de laboratorio más importantes se cuenta con el hemocultivo, el cual no siempre es positivo. Circunstancia que de ninguna manera descarta la sospecha de E. I.

Considerando los 85 casos o el total del estudio, la frecuencia de hemocultivos positivos es relativamente alta en comparación con los hemocultivos negativos. Esto se debe tal vez al mejoramiento de técnicas de aislamiento y de cultivo.

Se piensa que la septicemia producida durante la fase activa del proceso infeccioso es continua, por lo que no tendría importancia el momento de la toma de la muestra; sin embargo, otros encuentran un súbito aumento en el número de bacterias en sangre periférica, relacionado con un incremento de la temperatura del paciente. En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se sigue este último criterio, con lo que se obtuvieron hemocultivos positivos en un 58.8% de los casos.

Es necesario realizar el estudio histológico y microbiológico de la válvula del espécimen resecaado en el acto quirúrgico, especialmente cuando los hemocultivos han resultado negativos.

En las válvulas naturales son más frecuentes los microorganismos Gram-positivos (estafilococos y estreptococos) que los Gram-negativos.

La E.I. sobre válvulas protésicas se divide en temprana y -- tardía, debido a que su evolución clínica, así como su etiología son diferentes. La primera, en su gran mayoría, es producida por estafilococos o microorganismos hospitalarios que generalmente -- son resistentes a múltiples antibióticos, mientras que la segunda es producida especialmente por estreptococos y Gram-negativos.

La frecuencia del microorganismo causante de E.I. en los últimos años ha variado, como consecuencia del desarrollo de las -- técnicas microbiológicas o de un cambio en el espectro de los microorganismos, se han identificado algunos poco comunes. En este trabajo hubo predominio de microorganismos Gram-positivos, espe-- cialmente estafilococos y estreptococos en sus diferentes espe--- cies.

*La presencia de más de un microorganismo como causa de E.I. - es una situación poco usual; en general, la frecuencia de septicemias polimicrobianas corresponde a un porcentaje mínimo de E. I. - cuando se encuentran factores predisponentes.

** La frecuencia de endocarditis micótica ha ido en aumento debi do a diversos factores como son: adicción a drogas intravenosas, - estados de inmunodepresión, cirugía cardíaca, abdominal y el uso - de implantes valvulares; el agente etiológico más frecuente es - Candida albicans. Establecer el diagnóstico de endocarditis micó- tica es muy difícil y cuando se efectúa, la enfermedad puede estar ya muy avanzada. Hasta la fecha, la mortalidad de la endocarditis micótica es muy alta y es necesario insistir en medidas preventivas

ante la gravedad de esta enfermedad.

En conclusión, las etiologías de la E.I. en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", tanto en válvulas naturales como en protésicas son, en orden de frecuencia: estafilococos, -- estreptococos, bacilos y cocos Gram-negativos. Se observaron tres casos especiales de levaduras tipo Candida sp y un caso de endocarditis polimicrobiana.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anderson, W.
PATHOLOGY
4th. ed. C.V.
Mosby Company (1961)
- 2.- Auckenthaler, R. "Laboratory diagnosis of infective endocarditis". European Heart Journal. (suplement C) 5/49-51 (1984)
- 3.- Barth, Reller, L., R. Murray Patrick. and D. Mac. Lowry. J.
CUMITECH 1a. BLOOD CULTURES 11.
American Society for Microbiology.
Washington, D.C. june (1982)
- 4.- Bartlett, C. Raymond., D. Ellner Paul. and A. Washigton 11
CUMITECH 1 BLOOD CULTURES.
American Society for Microbiology.
Washington, D.C. october (1974)
- 5.- Bouvet, A. and F. Acar, J. "New bacteriological aspects of infective endocarditis". European Heart Journal. (suplement C) 5/45-48 (1984)
- 6.- Boyd, A. D., Spencer, F. C., Ison O. W. and cols. "Infective endocarditis. An analisis of 54 surgically treated patients". J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73/23 (1977)

- 7.- Braunwald, Eugene.
TRATADO DE CARDIOLOGIA
Vol. 11 Endocarditis Infecciosa.
1a. edición.
Interamericana S.A. de C.V. Editorial.
Méx., D.F., (1983)
- 8.- Buchbinder, N. A., Roberts, W. C. "Left sided valvular active infective endocarditis. A study of forty five necropsy -- patients". Am. J. Med. 53/20 (1972)
- 9.- Burch, Gr. "Viral endocarditis". Am. Heart. J. 67/721-723 -- (1964)
- 10.- Contreras Caballero D.
Endocarditis Infecciosa Tesis. U. N. A. M., Méx., D.F. (1965)
- 11.- Cherubin, C. E., Neu, H. C. "Infective endocarditis at the - Presbyterian Hospital in New-York city from 1938-1967". Am. J. Med. 51/83 (1971)
- 12.- Espinoza, Morett, Carlos A.
Endocarditis bacteriana en válvulas sin patología previa.
Tesis U. N. A. M. Méx., D. F. (1964)
- 13.- Fernández de la Rivera G. y cols. "Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa". Arch. Inst. Card. Méx. 53/5-427-433, sep-oct (1983)
- 14.- Fernel, I. and Wehelum, Andrean. "Willius and Keys, classics of cardiology". Pathologiae, 5/159 (1554)

- 15.- Friedberg, C.
ENFERMEDADES DEL CORAZON
2a.nd. Edición
Interamericana S.A. de C.V. Editorial
Méx. D. F., (1958)
- 16.- Froment, Roger.
COMPENDIO DE CLINICA CARDIOVASCULAR
1a. Edición.
Toray-Masson, S.A., Editorial.
Barcelona (1967)
- 17.- Geraci, J. E., Hermans, P. E. "Eikenella corrodens endocarditis. report of cure in two cases". May. Clin. Procc. 49/950-953 (1974)
- 18.- Geraci, J. E., Wilson, W. R. "Infective endocarditis caused by Actinobacillus actinomyceten comitans. Report of 4 cases". May. Clin. Procc. 55/415-419 (1980)
- 19.- González, Saldaña, N., Eguiza, Salomón, L. A., Carbajal L.
INFECTOLOGIA CLINICA.
2nd. Edición.
Trillas Editorial.
Méx., D.F. (1986)
- 20.- Grant, R., Woob, J., Jones T. "Heart valve irregularities in relation to subacute bacterial endocarditis". Heart. 14/247-261 (1928)
- 21.- Guadalajara, Boo, J. Fernando.
CARDIOLOGIA.
3er. Edición
Mendez-Cervantes S.A. de C.V. Editorial
Méx., D. F., (1985)

- 22.- Ióvine, Enrique y Atilo, Selva A.
EL LABORATORIO EN LA CLINICA
3a. Edición
Médica Panamericana S.A. Editorial
Buenos Aires, Argentina (1975)
- 23.- Jawetz, Ernest., L. Melnick, Joseph., A. Aldeberg, Edward.
MANUAL DE MICROBIOLOGIA MEDICA
8a. Edición
El Manual Moderno., S.A. Editorial
Méx., D. F. (1979)
- 24.- Joachin, H., Polayes, S. "Subacute endocarditis and systemic mycosis (monilia)". J. A. M. A. 115/205 (1940)
- 25.- Kumate, Jesús y Gutierrez, Gonzalo.
MANUAL DE INFECTOLOGIA.
10a. Edición.
Interamericana, S. A. de C. V. Editorial
Méx., D. F., (1984)
- 26.- Larner, P. I., Weinstein, L. "Infective endocarditis in the antibiotic era". N. ENG. J. Med. 274/199 (1966)
- 27.- Levy, M. David. "Centenary of William Osler's 1885 gulstonian lectures and their place in the history of bacterial endocarditis". Journal of the Royal Society of Medicine. 78/1039-1046 december (1985)

- 28.- Lynch, J. Matthew., Stanley S. Raphael., Mellor, D. Leslie., Spare D. Peter and J. H. Inwood, Martin.
METODOS DE LABORATORIO.
2nd. Edición.
Interamericana S.A. de C.V. Nueva Editorial.
Méx., D. F., (1972)
- 29.- Mackowiak, P. A., Brownie, P. H., Southern, P. M. and cols,
"Polymicrobial sepsis". Am. Journal. Med. Sci. 280/73 (1980)
- 30.- Mayor, R. H. "Notes on the history of endocarditis". Bull
Mist. Med. 17/351 (1945)
- 31.- Merchant, R. K., Louria, D. B., Geisler, P. H., Edgcomb.
J. H. and Utz, J. P. "Fungal endocarditis, review of the
literature and report of three cases". Am. Intern. Med. 48/
247 (1958)
- 32.- Mesa, A. Alvaro.
Endocarditis infecciosa. Tesis U. N. A. M., Méx., D.F., --
(1982)
- 33.- Palacios, Hernández Hector, Súchil Laura, Huerta Arias Ma.
Dolores y Reyes Pedro A. "Endocarditis infecciosa por Cándi-
da. presentación de 3 casos y revisión de la literatura".
Arch. Inst. Card. Méx., 57/3/229-233 may-jun (1987)
- 34.- Parrot, J. W., Hill, J. D., Keith, W. J., Gerbode, F. "The
surgical management of bacterial endocarditis". Ann Sug.
183/289 (1976)

- 35.- Peace, H. F., Matsumoto S. "Letahl obstruction by aortic valve vegetations echocardiographic studies of endocarditis without aparent aortic regurgitation". Chest. 73/638 (1978)
- 36.- Pelczar, J. Michel, Jr. and Reid, D. Roger.
MICROBIOLOGIA
2nd. Edition.
Mc. Graw-Hill Book. Co.
Méx., S.A. de C.V., (1978)
- 37.- Pesanti, E. L. and Smith, I. M. "Infective endocarditis with negative blood cultures". Am. J. Med., 66/43 (1973)
- 38.- Ponce de León Samuel, Sada Díaz Eduardo y Rufz Palacios G. "Endocarditis polimicrobiana. Informe de un caso y revisión de la literatura". Arch. Ins. Card. Méx. 53/1 45-48, ene - feb (1983)
- 39.- Pruitt, D. Raymond. "William Osler and his gulstonian lectures on malignant endocarditis". May. Clin. Procc. 57/4-9 (1982)
- 40.- Ress, J. R., Holsmade, G. R., Carlson, R. G. and cols. "Mitral valve replacement, a comparison of two prostheses" Chest. 71/135 (1977)
- 41.- Rodbard, S. "Endocarditis and hidrodynamics". Abstracts of the 32nd. Scientific Sessions. American Heart Association. Philadelphia. 23-25, oct (1959)

- 42.- Saffle, J. R., Gardner, P., Schoenbaum S. C. and cols.
"Prosthetic valve endocarditis". J. Thorac. Cardiovasc.
Surg. 73/416 (1977)
- 43.- Sanchez Samayoa Carlos E.
Utilidad de la ecocardiografía en el diagnóstico de la
endocarditis infecciosa. Tesis U. N. A. M., Méx., (1983)
- 44.- Saravolatz, L. D., Burch, K. H., Quinn, E. L. and cols.
"Polymicrobial infective endocarditis: An increasing cli
nical entity". Am. Heart Journal. 95/163 (1978)
- 45.- Shafer, R. B. and Hall, W. H. "Bacterial endocarditis fo
llowing open heart surgery". Am. J. Card. 25/602 (1970)
- 46.- Shinebourne, E. A. and Cripps, C. M. "Bacterial endocardi
tis 1956-1965. Analysis of clinical features and treatment
and relations to prognosis and mortality". Br. Heart
Journal. 31/536-542 (1969)
- 47.- Stein, P. D. Harken, D. E., Dexter, L. "The nature and
prevention of prosthetic valve endocarditis". Am. J. 71/3
93 (1966)
- 48.- Stewart, J., Silumperi D., Kisslo J. "Echocardiographic
documentation of vegetative lesions in infective endocar
ditis". Clinical Implications Circulation. 61/2 (1980)
- 49.- Tayer, W. S. "Bacterial o infective endocarditis". Edim
burgh med. Journal. 38/237-265, 307-334 (1931)

- 50.- Valenstein, Paul, Gust, H. Bardy, Carol C. Cox. and Peter Zwadyk. "Pseudomonas alcaligenes endocarditis". Am. Society of Clinical Pathologists, 79/2/ 245-247 (1983)
- 51.- Wann, L. S., Dillon J. C., Weyman A. E., Reigenbaun H. "Echocardiographic in bacterial endocarditis". New Eng. J. Med. 295/135-139 (1976)
- 52.- Washington, J. A., "The role of microbiology in the diagnosis and antimicrobial treatment of infective endocarditis". May. Clin. Procc. 57/22-32 (1982)
- 53.- Watanakunakorn, C. "Changing epidemiology and new aspects of infective endocarditis". Adv. Intern. Med. 22/21/47-55 (1977)
- 54.- Watanakunakorn, C. "Prosthetic valve infective endocarditis". Prog. Cardiovasc. Disc. 22/181 (1979)
- 55.- Wilson, G. and Milles, A.
PRINCIPLES OF BACTERIOLOGY AND IMMUNITY.
4 th. Edition.
Williams and Wilkins Company.
Chicago (1955)
- 56.- Wilson, M. R. Danielson, G. K., Giuliani, E. R., Washington J. A., Janmin, P. M. and Geraci, J. E. "Valve replacement - in patients with active endocarditis". Circulation 58/585 - (1976)

- 57.- Wilson, W. R. Nichols, R. S., Thompson, R. L., Giuliani, E. R. and Geraci, J. E. "Infective endocarditis: Therapeutic considerations". Am. Heart. Journal. 100/639 (1980)
- 58.- Yeh, T. J., Anabtami, I. N., Cornett, V. E. and cols. "Bacterial endocarditis following open heart surgery". Ann. Thorac. Surg. 3/29 (1967)
- 59.- Zghaib, Abad, A., Z. T. Carlos y S. T. Gustavo. "La endocarditis infecciosa en prótesis valvulares". Arch. Inst. Card. Méx., 51/3/249-258, may-jun (1981)
- 60.- Zghaib, Abad, A. "Algunos aspectos de la endocarditis infecciosa". Arch. Inst. Card. Méx. 50/1 75-83, ene-feb (1980)
- 61.- Zimmerman, L. E. "Candida and Aspergillus endocarditis, with coments on the role of antibiotic in dissemination of fungus disease". Arch. Pathology. 50/591 (1950)