

VALIDACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE LA UNIVERSIDAD DE DUKE, PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA, EN UN HOSPITAL DE LA RED DE SALUD DEL MINSA (LIMA - PERÚ).

Máximo Jorge Rossell Salinas¹; Germán Alexis Rossell Teves²; Wilfredo Mormontoy Laurel³; Johana Gisela Muñiz Velásquez⁴; Cindy Rodríguez Arbi⁴; Lizzet Salazar Loroña⁴

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the use of the Duke's University criteria for the diagnosis of Infectious Endocarditis (IE) in patients at Cayetano Heredia National Hospital and determine the different features of this population of patients.

METHODS: Retrospective study in patients with the diagnosis of IE between 1998 and 2009 at Cayetano Heredia National Hospital. To retrieve the information, medical records were reviewed for each patient. During the study, the cases were evaluated under the Duke's criteria for IE and were classified as definitive, possible and rejected. All cases met the Duke's criteria. This study was also designed to show the demographic, epidemiologic, clinical, microbiologic

and echocardiographic characteristics of this population.

RESULTS: The diagnosis of IE was made in 102 cases. Twenty two cases did not meet the inclusion criteria and were not included in the study. Of the 80 cases finally included in the study, 40 cases (50%) met the definitive criteria, 25 (31.25%) were possible cases and 15 cases (18.75 %) were rejected. The average age was 28.3 years. Fifty one cases (63.75%) were males and 29 cases (36.25%) were females. The etiologic agent was isolated in 39 cases (48.75%). Staphylococcus aureus was isolated in 18 cases (46.15%) and Staphylococcus epidermidis in 11 cases (28.20%). In 10 cases (12.50%), atypical bacteria was isolated. We found more than one etiologic agent in 10 cases (12.50%). An oscillating intracardiac mass was observed in 55 cases (68.75%). The mortality rate was 25%.

CONCLUSION: All the patients included in the study received antibiotic therapy during the course of their hospitalization. Nevertheless, only half of the cases met the Duke criteria as definitive cases.

KEYWORDS: Endocarditis, Duke criteria, medical profile, diagnosis.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la utilización de los criterios de la Universidad de Duke para el Diagnóstico de Endocarditis Infecciosa (EI), así como determinar las características demográficas, epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo tipo serie de

-
- (1): Doctor en Medicina - Cardiólogo.
Servicio de Cardiología. Hospital Nacional Cayetano Heredia
Profesor Asociado. Facultad de Medicina. Departamento Académico de Medicina - Universidad Peruana Cayetano Heredia
MINSA : Ministerio de Salud
- (2): Médico – Cirujano
Texas Heart Institute at St Luke's Episcopal Hospital
Advanced Heart Failure / Heart Transplant Fellow (Julio 2011-Junio 2012)
Baylor College of Medicine. Houston - Texas
- (3): Profesor Principal
Facultad de Ciencias y Filosofía. Departamento Académico de Estadística, Demografía, Humanidades y Ciencias Sociales - Universidad Peruana Cayetano Heredia
- (4): Médico – Cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia

casos para lo cual se revisaron las historias clínicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia con el diagnóstico de EI entre 1998 y 2009, y se determinó el cumplimiento de los criterios Duke, clasificándolos como caso definitivo, posible ó rechazado. Asimismo dar a conocer las características demográficas y epidemiológicas de la presente casuística.

Resultados: De las 102 historias con diagnóstico de (EI) que se encontraron, 22 no se consideraron para el estudio, por no cumplir con los criterios de inclusión. Finalmente 80 historias fueron revisadas e incluidas. Cumplieron los criterios como casos definitivos 40 (50.00%), como casos posibles 25 (31.25 %) y casos rechazados 15 (18.75%).

La edad promedio fue 28.3 años, 51 (63.75 %) fueron varones y 29 (36.25%) mujeres. En 39 (48.75 %) de los casos se logró aislar el agente etiológico. En 18 (46.15%) de los casos *Staphylococcus aureus* fue la bacteria más frecuentemente aislada, 11 (28.20%) correspondieron a *Staphylococcus epidermidis*. En 10 (12.50%) pacientes los gérmenes aislados no correspondieron a las bacterias típicas. Se encontró más de un agente etiológico en 10 (12.50%) de los casos. La presencia de masa oscilante intracardiaca se dio en 55 (68.75%) de los casos. La tasa de letalidad fue 20 (25.00 %) pacientes.

Conclusión: Del total de pacientes incluidos en el estudio solo la mitad de los casos cumplieron con los criterios Duke como casos definitivos. Todos los casos incluidos recibieron antibióticoterapia para EI.

PALABRAS CLAVES: Endocarditis, criterios Duke, cuadro clínico, diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

La Endocarditis Infecciosa (EI) es una infección del endocardio y por consiguiente compromete las válvulas cardiacas y también territorios endovasculares, siendo la lesión inicial una vegetación de tamaño variable¹. Esta es una condición considerada poco frecuente en nuestro país (prevalencia anual de 1.6 a 11.6 /100,000 habitantes) y es de difícil diagnóstico por la inespecificidad de las manifestaciones clínicas y la dificultad de aislar el agente microbiológico^{2,3}.

El diagnóstico de endocarditis infecciosa se basa en los criterios Duke⁴, la sensibilidad y especificidad de estos criterios es de 86 % y 82 % respectivamente, asimismo han sido validados en Europa, Asia y Estados Unidos^{5,6,7}, por ello son empleados como criterios de elección para el diagnóstico de EI.

En nuestro país aún no se han realizado estudios para su validación.

La EI afecta tanto válvulas cardiacas con alteraciones estructurales como a válvulas sanas, sin embargo el

desarrollo de procedimientos invasivos, la cirugía cardiaca así como la adicción a drogas endovenosas a dado origen a un incremento de la incidencia en válvulas sanas¹.

Por otro lado, la clásica presentación de fenómenos embólicos e inmunológicos (que son considerados criterios menores dentro de los criterios Duke), han disminuido como consecuencia de la instalación temprana de tratamientos antibióticos⁵.

Uno de los problemas clínicos frecuentes es la presencia de fiebre en el paciente portador de lesiones cardiacas previas, en quien se debe considerar adecuadamente los criterios Duke, de otro modo se iniciará tratamiento antimicrobiano prolongado de manera innecesaria sobrediagnosticando EI, lo que genera aumento en los costos para el paciente y el sistema de salud, así como el riesgo de eventos adversos por los fármacos administrados o si se retrasa el diagnóstico y tratamiento puede ocurrir un aumento en la morbilidad y letalidad. Por ello la finalidad del presente estudio es determinar en nuestra institución entre los años 1998 - 2009, el cumplimiento de los criterios de la Universidad de Duke (servicio de endocarditis infecciosa) para el diagnóstico de EI. Asimismo determinar las principales características demográficas, epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de los casos motivo de nuestro estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo de serie de casos. Fueron incluidos pacientes de todas las edades, tanto varones como mujeres con el diagnóstico de EI, hospitalizados en nuestra institución, Hospital Nacional Cayetano Heredia en el período 1998 al 2009. En base a los registros de estadística, en el periodo de estudio, hubieron 102 pacientes que fueron dados de alta con el diagnóstico de EI, de los cuales se tuvo acceso a la historia clínica en 80 casos, las cuales se incluyeron en el presente estudio; las otras 22 historias estaban incompletas o no se tuvo acceso.

Se diseñó una ficha de recolección de datos en la que se incluyó variables demográficas (edad y sexo), epidemiológicas (letalidad), clínicas (fiebre, fenómenos inmunológicos y fenómenos vasculares), microbiológicas (hemocultivo) y ecocardiográficas (masa intracardiaca oscilante, absceso, regurgitación valvular, dehiscencia parcial nueva o sin hallazgos significativos); basados en los criterios Duke⁴.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS MAYORES

HEMOCULTIVOS POSITIVOS PARA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Microorganismos típicos para endocarditis infecciosa obtenidos de dos hemocultivos separados (*Streptococcus viridans*,* *Streptococcus bovis*, grupo HACEK ó *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad ó *Enterococcus spp.*), en ausencia de un foco primario ó hemocultivo persistentemente positivo, definido como recuperación de un microorganismo consistente con endocarditis infecciosa de

- (i) Hemocultivos obtenidos con una diferencia mayor a las 12 horas ó
- (ii) Todos de tres ó una mayoría de cuatro ó más, de hemocultivos tomados separadamente, con un intervalo mínimo de una hora entre el primero y el último.

EVIDENCIA DE COMPROMISO ENDOCÁRDICO

Ecocardiograma positivo para endocarditis infecciosa

- (i) Masa oscilante intracardiaca en la valva o estructuras de soporte, ó en la ruta de los jets de regurgitación ó en material implantado, en la ausencia de una explicación anatómica alternativa ó
- (ii) Abscesos ó
- (iii) Dehiscencia parcial nueva de válvula prostética ó regurgitación valvular nueva (no es suficiente el incremento ó cambio en un soplo pre-existente).

CRITERIOS MENORES

Predisposición: Condición cardiaca predisponente ó uso de drogas endovenosas.

Fiebre: $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)

Fenómenos vasculares: Embolia arterial mayor, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway.

Fenómenos inmunológicos: Glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.

Evidencia microbiológica: Hemocultivo positivo pero que no reúne los criterios mayores como se notó previamente ó evidencia serológica de infección activa con organismos consistentes con endocarditis infecciosa.

Ecocardiografía: Consistente con endocarditis infecciosa pero que no reúne criterios mayores como previamente se notó.

* Incluye cepas de variantes nutricionales. Excluyendo cultivos positivos simples para *Staphylococcus coagulasa* negativo y organismos que no causan endocarditis.

HACEK = *Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella spp.*, *Kingella Kingae*.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEFINITIVA: CRITERIOS PATOLÓGICOS

Microorganismos: Demostrados por cultivo ó histología en una vegetación ó en una vegetación que ha embolizado ó en un absceso intracardiaco ó lesiones patológicas: vegetación ó absceso intracardiaco presente, confirmado por histología mostrando endocarditis activa.

CRITERIOS CLÍNICOS

- 2 criterios mayores ó
- 1 mayor y 3 criterios menores ó
- 5 criterios menores

ENDOCARDITIS INFECCIOSA POSIBLE:

Hallazgos consistentes con endocarditis infecciosa que no cumple como definitiva ni rechazada.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA RECHAZADA:

Diagnóstico alternativo firme para las manifestaciones de endocarditis ó

Resolución de manifestaciones de endocarditis con terapia antibiótica por 4 ó menos días.

Ausencia de evidencia patológica de endocarditis infecciosa en cirugía ó autopsia, después de 4 ó menos días de terapia antibiótica⁴.

Se analizó la información con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 18), los datos cuantitativos se expresaron como la media y se usó la desviación estándar para su variabilidad en caso de distribuciones simétricas y para las asimétricas la mediana y el rango intercuartil. Los datos cualitativos se expresaron por porcentajes y se utilizó la prueba de Shapiro Wilk porque eran observaciones menores de 2000 casos y para ver si los datos provenían o no de una distribución normal.

RESULTADOS

De los 80 casos, 51 (63.75%) fueron de sexo masculino, la edad osciló entre 1 mes y 85 años, donde la mediana de la edad fue de 30 años y el grupo de mayor predominio de casos fue el de 0 a 10 años. Ver tabla N°1.

TABLA N°1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA (1998 – 2009)

Características	N° (%)
Total	80 (100.00)
Edad (Mediana) años	30 (RIC 28)
0 a 10	21 (26.25)
11 a 20	09 (11.25)
21 a 30	16 (20.00)
31 a 40	13 (16.25)
41 a 50	08 (10.00)
51 a 60	08 (10.00)
61 a 70	03 (3.75)
71 a 80	01 (1.25)
> 81	01 (1.25)
Sexo	
Masculino	51 (63.75)
Femenino	29 (36.25)
Letalidad	
Óbito	20 (25.00)
Sobrevivientes	60 (75.00)
Otros	
Antibioticoterapia previa	31 (38.75)
Tiempo de enfermedad a la admisión	35,9 días
Agudo	18 (22.50)
Subagudo*	62 (77.50)
Tiempo de hospitalización	27,3 días

Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009

(*) Definido como curso de más de 6 semanas con microorganismos poco virulentos como Streptococcus viridans y Streptococcus epidermidis (3).

RIC: Rango intercuartil

VALIDACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE LA UNIVERSIDAD DE DUKE.

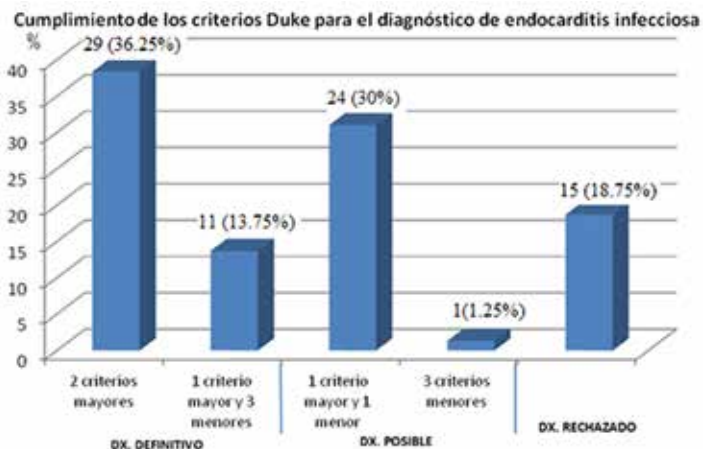
Cuarenta (50%) de los casos cumplieron con los criterios Duke como casos definitivos, de los cuales 29 (36.25%) cumplieron dos criterios mayores y 11 (13.75%) un criterio mayor y tres menores.

Los casos posibles fueron 25 (31.25%), de los cuales cumplieron un criterio mayor y uno menor 24 (30%) y tres criterios menores un caso (1.25%).

Los casos rechazados fueron 15 (18.75%) en quienes no se cumplieron ninguno de los criterios. Ver Gráfico N°1.

GRAFICO N°1.
CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE LA UNIVERSIDAD DE DUKE PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA.

CRITERIOS MAYORES



Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009

De los 80 casos, 66 cumplieron con los denominados criterios mayores, de los cuales en 10 casos (12.50%) sólo tuvieron hemocultivo positivo, 27 (33.75%) de los casos presentaron sólo ecocardiografía positiva; y con ambos criterios se hallaron 29 pacientes (36.25%). Ver Tabla N°2.

TABLA N°2
NÚMERO DE PACIENTES QUE CUMPLE LOS CRITERIOS D U K E

CRITERIOS DUKE	N° (%)
TOTAL	80 (100.00)
CRITERIOS MAYORES	
Hemocultivo positivo (*)	10 (12.50)
Ecocardiografía positiva (§)	27 (33.75)
Ambos	29 (36.25)
CRITERIOS MENORES	
1. Condición predisponente	
PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIACA	
Valvular	26 (32.50)
Congénita	31 (38.75)
Ambas	5 (6.25)
Ninguna	18 (22.50)
PORTADOR DE PRÓTESIS VALVULAR	4 (5.00)
USO DE DROGAS ENDOVENOSAS	2 (2.50)
2. Fiebre mayor o igual de 38°	72 (90.00)

3. Fenómenos vasculares	22 (27.50)
Embolia arterial mayor	3 (3.75)
Aneurisma micótico	10 (12.50)
Hemorragia intracraneal	8 (10.00)
Hemorragia conjuntival	6 (7.50)
Lesiones de Janeway	
4. Fenómenos inmunológicos	5 (6.25)
Glomerulonefritis	2 (2.50)
Nódulos de Osler	6 (7.50)
Manchas de Roth	5 (6.25)
Factor reumatoide positivo	0
5. Evidencia microbiológica	0
6. Ecocardiografía positiva (no como criterio mayor)	

Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009

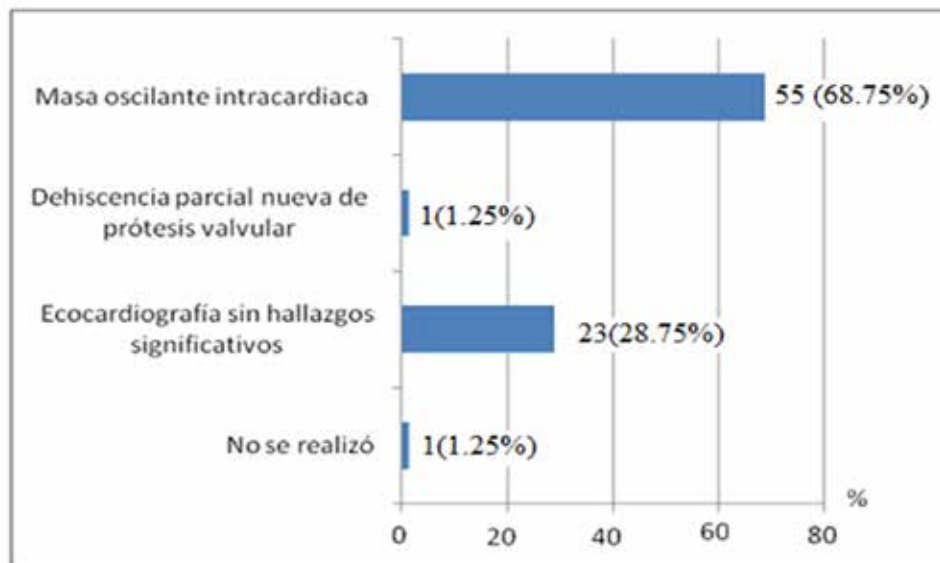
(*) Hemocultivo positivo para endocarditis infecciosa (2 hemocultivos con microorganismo típicos de endocarditis infecciosa ó hemocultivo persistentemente positivo definido como más de 3 o la mayoría de 4).
 (§) Ecocardiografía positiva para EI (Masa intracardiaca oscilante, absceso, dehiscencia parcial nueva de la válvula protésica, regurgitación valvular nueva).

Dentro de los hallazgos ecocardiográficos se encontró con mayor frecuencia la presencia de masa oscilante intracardiaca en 55 (68.75%), de los cuales en 48 casos (60%) se reportó como único hallazgo, 6 (7.50%) pacientes presentaron masa oscilante y regurgitación valvular, 1 (1.25%) paciente presentó masa oscilante, regurgitación valvular y absceso.

Un paciente 1 (1.25%), presentó dehiscencia parcial nueva de una prótesis valvular.

En 23 (28.75%) pacientes no hubieron hallazgos significativos en el ecocardiograma (éste fue negativo) y en un paciente (1.25%) no se realizó este examen. Ver Gráfico N°2.

GRAFICO N°2
HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA.
N° = 80

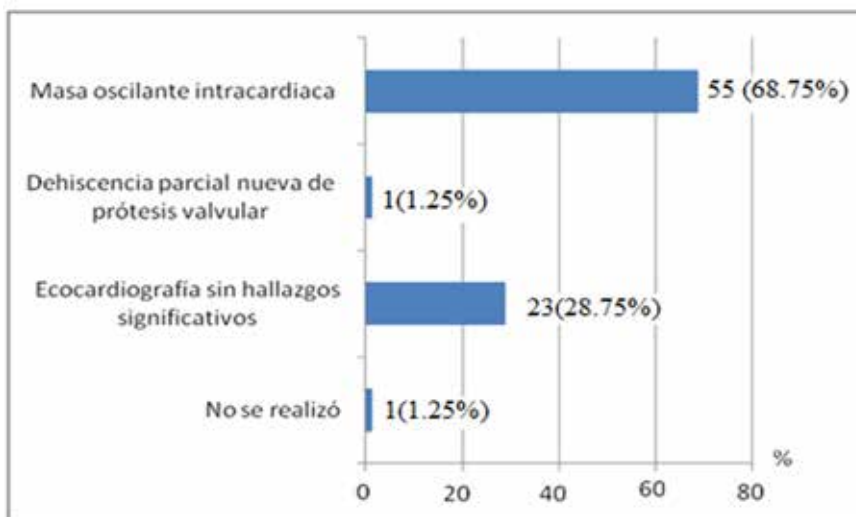


Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009.

Los hemocultivos fueron negativos en 41 (51.25%) pacientes. En los restantes 39 (48.75%) pacientes con hemocultivos positivos como criterio mayor, se logró aislar en orden de frecuencia Staphylococcus aureus en 12 (15%) de los casos, Staphylococcus epidermidis en 5 (6.25%) de los casos, Enterococcus spp 1 (1.25%), Streptococcus viridans 1 (1.25%), etiologías múltiples 10 (12.50%), Otros 10 (12.50%) de los casos. (Gráfico N° 3)

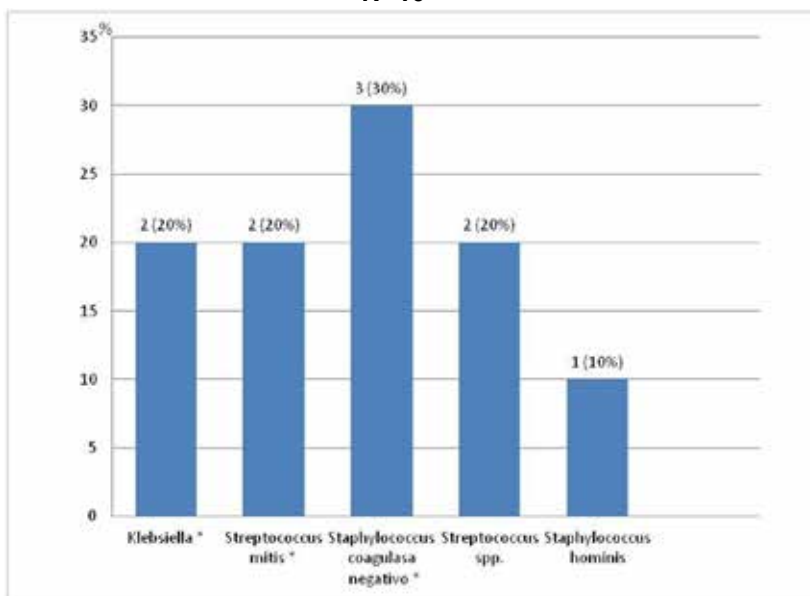
Entre otras especies (microorganismos no típicos) que fueron 10 (12.50%) de los casos, se encontraron: Klebsiella 2 (20%), Streptococcus mitis 2 (20%), Staphylococcus coagulasa negativo 3 (30%), Streptococcus spp 2 (20%) y Staphylococcus hominis 1 (10%), como se observa en el Gráfico N°4.

GRAFICO N°3
MICROORGANISMOS AISLADOS POR HEMOCULTIVO COMO ETIOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA
N° = 80



Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009.

GRAFICO N°4
MICROORGANISMOS AISLADOS POR HEMOCULTIVO COMO ETIOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA (OTRAS ESPECIES)
N=10

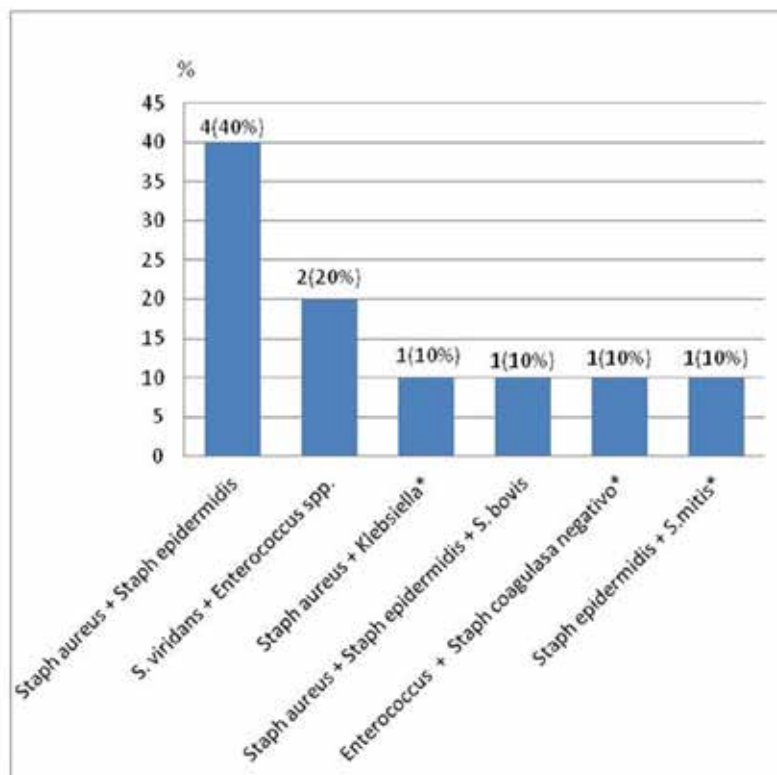


Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009.
 *También considerados en etiología múltiple.

En 10 (12.50%) de los casos, la etiología fue múltiple, coincidiendo dos o más microorganismos en la infección en cada uno de los casos, como en el caso en que coinciden tres microorganismos *Streptococcus bovis*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (Gráfico N° 5).

Si hacemos el recuento de microorganismos aislados como causantes únicos y también como parte de una infección endocárdica por más de una bacteria, entonces obtenemos el resultado de las bacterias más frecuentemente aisladas: *Staphylococcus aureus* en 18 casos (46.15 %), *Staphylococcus epidermidis* en 11 casos (28.20 %) y *Streptococcus viridans* en 3 casos (7.69%). Ver Gráfico N° 6.

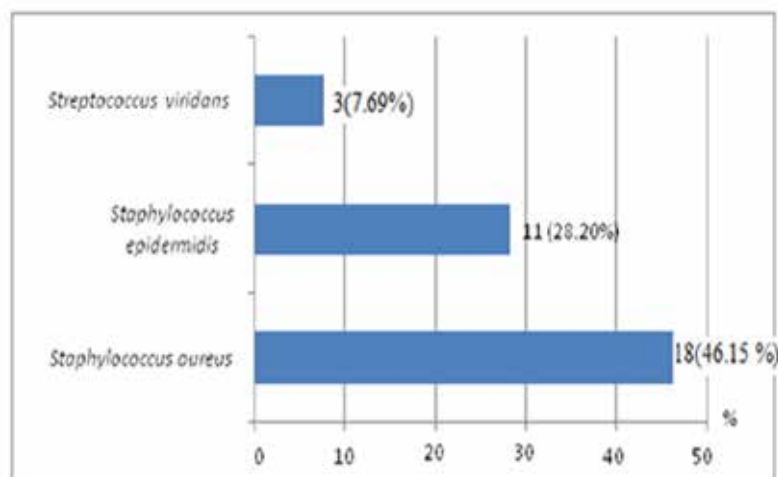
GRAFICO N°5
MICROORGANISMOS AISLADOS POR HEMOCULTIVO COMO ETIOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS
INFECCIOSA (ETIOLOGÍA MÚLTIPLE)
(N=10)



Staph = Staphylococcus
S = Streptococcus

Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009.
 *También considerado en otras especies

GRAFICO N°6
MICROORGANISMOS AISLADOS CON MAYOR FRECUENCIA
(N=39)



Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009.

CRITERIOS MENORES

Dentro de los factores predisponentes se encontró que la enfermedad cardíaca congénita se presentó en 31 casos (38.75%), siendo la de mayor frecuencia, la comunicación interventricular con 13 casos (16.25%).

En 26 casos (32.50%) se presentó enfermedad valvular previa, siendo la válvula mitral la más comprometida en 13 casos (16.25%). El uso de drogas fue reportado en 2 (2.50 %) de los 80 casos y 4 (5%) fueron portadores de prótesis valvular. Ver Tablas N° 2 y N° 3.

TABLA N° 3
PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIACA PREDISPONENTE

ETIOLOGIA	CASOS N=80	
	(%)	(%)
CARDIOPATÍA CONGÉNITA		31 (38.75)
Comunicación interauricular	2 (2.50)	
Comunicación interventricular	13 (16.25)	
Persistencia del conducto arterioso	8 (10.00)	
Fístula aorto pulmonar	1 (1.25)	
Más de dos defectos congénitos	7 (8.75)	
ENFERMEDAD VALVULAR		26 (32.50)
Mitral	13 (16.25)	
Aortico	7 (8.75)	
Pulmonar	2 (2.50)	
Más de dos válvulas	4 (5.00)	
VALVULOPATÍA + CARDIOPATÍA CONGÉNITA		5 (6.25)
NINGUNA		18 (22.50)
TOTAL		80 (100.00)

Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009.

La fiebre definida como temperatura mayor o igual a 38 °C se presentó en 72(90%) de los casos.

Dentro de los fenómenos vasculares el más frecuente fue la embolia arterial mayor en 22 casos (27.50 %), siendo el aparato respiratorio el más comprometido en 9 (11.25%) de los casos. Ver Tabla N°2.

Respecto a los fenómenos inmunológicos, las manchas de Roth se presentaron en 7 (8.75 %) casos. Factor reumatoideo y glomerulonefritis ocurrió en 5 (6.25%) casos cada uno. Ver tabla N°2.

De los pacientes con hemocultivo positivo ninguno cumplió con las características para ser criterio menor (Ver Tabla N°2).

No se encontraron ecocardiografías con resultados indeterminados.

Entre las características clínicas de los 80 casos se encontró el curso subagudo (más de 42 días) en 62 (77.50 %) de los casos y agudo en 18 (22.50%) de los pacientes.

El promedio del tiempo de enfermedad a la admisión fue de 35.9 días. Los pacientes estuvieron hospitalizados 27.3 días como promedio. Recibieron tratamiento antibiótico previo 31 (38.75%) pacientes. En el 3.8 % de casos no fue reportado el uso de aquellos. Ver Tabla N°1. De los 80 casos, 40(50%) de los pacientes recibieron como tratamiento betalactámicos y aminoglucósidos. Sólo betalactámicos en 11 casos (13.75 %). Ver Tabla N°4.

TABLA N° 4
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA

TRATAMIENTO RECIBIDO	PACIENTES (N=80)	(%)
BETALACTÁMICOS Y AMINOGLUCÓSIDOS	40	50.00
BETALACTÁMICOS	11	13.75
AMINOGLUCÓSIDOS Y GLUCOPÉPTIDOS	07	8.75
BETALACTÁMICOS, AMINOGLUCÓSIDOS Y GLUCOPÉPTIDOS	04	5.00
BETALACTÁMICOS Y GLUCOPÉPTIDOS	03	3.75
GLUCOPÉPTIDOS Y RIFAMPICINAS	03	3.75
GLUCOPÉPTIDOS, RIFAMPICINAS Y QUINOLONAS	02	2.50
BETALACTÁMICOS Y MACRÓLIDOS	02	2.50
BETALACTÁMICOS Y RIFAMPICINAS	01	1.25
QUINOLONAS	01	1.25
AMFENICOLES, QUINOLONAS, AMINOGLUCÓSIDOS, BETALACTÁMICOS,	01	1.25
GLUCOPÉPTIDOS Y TETRACICLINAS	01	1.25
AMINOGLUCÓSIDOS Y TETRACICLINAS	01	1.25
AMFENICOLES Y QUINOLONAS	01	1.25
GLUCOPÉPTIDOS Y AMFENICOLES	01	1.25
BETALACTÁMICOS, AMINOGLUCÓSIDOS Y QUINOLONAS	01	1.25

Fuente: Registro del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 1998 – 2009.

Se encontró que 20 de los 80 pacientes fallecieron, hallándose una tasa de letalidad de 25%. Ver Tabla N°1.

DISCUSIÓN

El presente trabajo es el primer estudio en un hospital general realizado en nuestro país, que ha evaluado el cumplimiento de los criterios de la Universidad de Duke para el diagnóstico de EI.

El tamaño de la muestra fue de 80 casos, número considerable comparado a otras series descritas en los últimos años a nivel nacional^{2,3,9,11,17}. Encontramos que el 50% de los casos revisados cumplieron con los criterios Duke para ser casos definitivos, y los casos posibles fueron el 31,25%. Romaní F et al⁹ realizaron un estudio retrospectivo de 35 pacientes con el diagnóstico de EI en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, aproximándose al valor hallado en el presente estudio con 54.5% para el diagnóstico definitivo, no ocurrió lo mismo para los casos con diagnóstico posible que fueron 45.5%, en nuestra serie los casos posibles fueron 31.25%

Sekeres MA et al¹⁰, realizaron un estudio prospectivo similar de 410 pacientes en el que compararon el diagnóstico por juicio clínico de un grupo de expertos con la aplicación de los criterios Duke, encontrando una alta coincidencia de diagnósticos que variaron de 72% al 90%

de los casos definitivos, el 36.3% cumplieron dos criterios mayores y 13.7% un criterio mayor y tres menores. Respecto a los casos posibles el 30% cumplieron un criterio mayor y uno menor; y el 1.25% cumplieron tres criterios menores similares a lo encontrado por Romaní F et al⁹. Casi uno de cada cinco casos no cumplió con los criterios Duke. Estas cifras podrían deberse a la imprecisión de los síntomas, ya que actualmente el cuadro clínico no es tan típico, habiendo quedado los criterios de Osler como criterios menores de acuerdo a los criterios de la Universidad de Duke. También podría deberse a que el personal de salud basa su diagnóstico en la presencia o ausencia de factores de riesgo, asimismo por la dificultad para acceder a un examen ecocardiográfico idóneo, la falta de seguimiento por un periodo adecuado de los hemocultivos y la antibioticoterapia previa.

Encontramos que la mediana de la edad fue de 30 años y 21(26.25 %) casos fueron pacientes entre 0-10 años. En otros estudios la edad varió entre 40 – 57 años, debido a que no incluyen el grupo pediátrico en su población^{8,9,14}. Cabello H, entre el 2002 al 2006 realizó un estudio en población pediátrica encontrando que el mayor porcentaje (44.4%) correspondían al grupo etéreo de 1 mes a 2 años, el cual está incluido en nuestro grupo etéreo de mayor frecuencia¹⁷. Una explicación a lo anterior puede encontrarse en el hecho de que nuestra unidad operacional, es un centro de referencia para la patología de estudio en población pediátrica.

El género de mayor predominio fue el masculino con 63.75%, este hallazgo ha sido constantemente reportado en otros estudios^{2,8}. Según Castillo J et al¹⁸, ésta menor susceptibilidad de las mujeres a la infección valvular podría explicarse por las diferencias hormonales.

CRITERIOS MAYORES

En el presente estudio respecto a la microbiología, se aisló mediante hemocultivo al agente causal en 39 casos (48.75%). En el Instituto Nacional del Corazón (INCOR) Rubio L¹², encontró en una serie de 56 casos una cifra elevada de 64.3 % de hemocultivos positivos. En el año 2004 Rossell G y Rossell J³, realizaron un estudio retrospectivo de 28 casos en el periodo 1997-2003 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, reportando 9 (32.14%) casos de hemocultivos positivos, entre los hallazgos microbiológicos el germen que se aisló con más frecuencia fue *Staphylococcus aureus* en 5 casos (55.5%), diferente a reportes nacionales previos como el de Romaní F et al⁹ donde los principales agentes fueron *Streptococcus viridans* 54.5% y *Staphylococcus aureus* 16.6%, le siguió *Staphylococcus epidermidis* en 5 casos (6.3%).

La importancia de determinar el agente etiológico radica en que las infecciones producidas por bacterias como *Staphylococcus aureus*, se asocian con más frecuencia a complicaciones como son la formación de fístulas, perforación válvular y embolización, mostrando *Streptococcus viridans* un mayor riesgo de embolización¹³. En el presente estudio no se logró aislar al agente etiológico en el 51,25% de los casos, similar a lo reportado previamente^{2,9}. Siendo la probable causa el uso previo de antimicrobianos antes de las toma de muestras para hemocultivos. En ningún caso se registró el intervalo de tiempo en el que se tomaron las muestras de sangre para los hemocultivos, por lo que no se podría verificar si la toma de hemocultivos cumple con los parámetros relacionados al tiempo señalado en los criterios Duke.

En 56 (70%) pacientes se encontraron hallazgos ecocardiográficos positivos, predominando la presencia de masa oscilante intracardiaca en 55 paciente (68.75%). Autores como Rubio L¹² y Sánchez E et al², obtuvieron cifras mayores, reportando 92.6 % y 97.3% respectivamente.

En el 28,8% de los casos no hubieron hallazgos significativos en el ecocardiograma a diferencia del estudio de Romaní F et al⁹, en el que encontró 5.6% de los casos con ecocardiograma sin hallazgos significativos. Es importante señalar que de los 56 pacientes con ecocardiograma positivo para EI, se encontró regurgitación valvular en 7 casos (8.75%) sin embargo no se podía precisar si se trataba de una condición pre-existente o si fue de aparición reciente puesto que

no se especificaba en la historia clínica ó en el informe ecocardiografico; en el estudio retrospectivo de Romani et al⁹, se reportó 30 casos correspondientes al 90.9 %.

CRITERIOS MENORES

El presente estudio mostró que 26 (32.50%) casos tuvo enfermedad valvular previa, siendo la válvula mitral la más comprometida en 13 (16.25%). Tabla N° 3. Cuatro (5%) de los pacientes tuvo prótesis valvular, Tabla N° 2. Siendo 4% lo reportado por Sánchez et al (2). El promedio del tiempo de enfermedad en los pacientes fue 35,9 días, siendo mayor que el tiempo obtenido por Sánchez et al², de 24,8 días. Este hallazgo podría deberse a factores que varían según la institución de salud y la población del mismo, como la baja gravedad de los síntomas, una forma más benigna de la enfermedad, la ausencia de complicaciones, el retardo del paciente en buscar la atención médica y la dificultad diagnóstica de la enfermedad².

La tasa de letalidad fue 25 %, en otros estudios se reporta una tasa menor siendo 14,7% en el estudio de Sánchez et al² y 6% en la investigación de Romani F et al⁹. Esta cifra, mayor a la reportada por otros autores podría deberse a que en nuestra casuística *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo más frecuente y a que el sistema más comprometido por embolismo fue el pulmonar, lo que coincide con factores asociados a una mayor letalidad descritos en otros estudios^{2, 14}.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR MICROORGANISMOS NO TÍPICOS (OTRAS ESPECIES)

Selton-Suty C et al²⁸, en un estudio poblacional, prospectivo en siete regiones de Francia, identifican 497 pacientes adultos con el diagnóstico de EI definitiva de acuerdo a los criterios de la universidad de Duke, encuentran que la incidencia anual de EI es de 33.8 casos por millón de habitantes, la incidencia más alta estuvo en varones entre los 75 a 79 años, *Staphylococcus* fue el mayor agente causal y se dio en 36.2% de los casos (*Staphylococcus aureus* en 26.6% y *Staphylococcus coagulasa* negativo en 9.7%). Los hemocultivos fueron positivos en el 90.7% de los casos. En pacientes con hemocultivos negativos, los microorganismos causantes fueron identificados por cultivo de válvulas en 5 casos, de catéter en 3, fluido sinovial en 2, por PCR de material valvular ó sangre en 8, por serología en 1, por ambas serología y PCR de material valvular en 1. No se identificó microorganismos en 26 pacientes (5.2%). La resistencia a metilina fue 13.6% en el caso de *Staphylococcus aureus* y en el 47.1% de *Staphylococcus coagulasa* negativo. Todos los *Streptococcus*, como *Streptococcus* oral grupo D fueron responsables principales en casos de EI adquirida en la

comunidad. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos fueron responsables frecuentes en la EI adquirida en los Centros de Cuidados de Salud. Además de los de los microorganismos típicos, reportan diversos microorganismos como agentes causales que constituyen 42 (8.5%) de los casos y consignan: grupo **HACEK** 6, *Enterobacteriaceae* 4, *Propionibacterium acnes* 4, *Pseudomonas aeruginosa* 3, *Lactobacillus species* 2, *Corynebacterium species* 2, *Coxiella burnetii* 2, *Bartonella quintana* 1, *Tropheryma whipplei* 1, *Candida species* 6, *Miscelaneo* 11.

El presente estudio ha detectado 10 (12.50%) casos Gráfico N° 4, en los cuales los microorganismos aislados no son bacterias típicas: *Klebsiella* 2, *Streptococcus mitis* 2, *Staphylococcus coagulasa* negativo 3, *Streptococcus spp* 2, *Staphylococcus hominis* 1.

Destaca que *Coxiella burnetii* fue reportada solo en 2 de 497 casos (28).

ENDOCARDITIS CON AGENTES ETIOLÓGICOS MÚLTIPLES

Selton-Suty C et al²⁸, Importantemente reportan la presencia de dos o más microorganismos en 9 (1.8%) de 497 casos donde encontraron que *Staphylococcus aureus* está frecuentemente implicado; así *Staphylococcus aureus* más otro patógeno en 3, dos diferentes cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativo en 2, *Staphylococcus capitis* más *Bacillus cereu* en 1, *Streptococcus gordonii* más *Haemophilus species* en 1, *Stenotrophomonas maltophilia* más *Pichia anomala* en 1, y dos diferentes cepas de *Candida species* en 1. No identificaron agente causal en 26 (5.2%) casos.

En nuestro trabajo, tal como está consignado en el gráfico N° 5 se encontró 10 (12.50%) casos en los cuales más de un microorganismo está implicado como agente etiológico de EI así se detectó *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* en 4, *Streptococcus viridans* y *Enterococcus spp* en 2, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella* en 1, *Streptococcus bovis*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* en 1, *Enterococcus* y *Staphylococcus coagulasa* negativo en 1, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus mitis* en 1. A diferencia del trabajo de Selton – Suty et al²⁸ quienes reportan 1.8% de estos casos en su casuística, nuestro reporte muestra 12.50% de este tipo de EI.

Es indiscutible que la recuperación de bacterias mediante hemocultivos en nuestro medio requiere atención especial pues aún sigue siendo muy baja en comparación a diversos reportes, sólo alcanzamos recuperar microorganismos en 39 (48.75%) de los pacientes.

ENDOCARDITIS POR POLIMICROBIANOS

Básicamente descrito en abusadores de drogas ilegales

de uso intravenoso (IVDU). La presente casuística solo tuvo 2(2.50%) casos de IVDU, Tabla N° 2.

Wang' ondu R y Murray ThS (20), reportan un caso de EI en un paciente varón de 26 años, heroinómano con un episodio de EI asociada a otras bacterias que generalmente son habitúes de la cavidad oral y que se denomina EI por polimicrobianos y cuya característica es de instalarse en grupos (más de una bacteria), con compromiso fundamentalmente de estructuras del lado derecho del corazón, recaídas múltiples y que tiene como base un paciente que es IVDU. Se entiende por recaída los episodios de EI por una misma bacteria que ocurren dentro de los seis meses del alta de un paciente y para diferenciarlo de una recurrencia ó reinfección la cual se considera que ocurre luego de seis meses del episodio primario. Entre las bacterias reportadas en el caso que presentan estos autores figuran *Eikenella corrodens*, *Streptococcus constellatus*, *Prevotella intermedia*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Sphingomonas pausimobilis*. Siendo la infección inicial por *Staphylococcus aureus*, que es el microorganismo rescatado con mayor frecuencia en IVDU, luego del hallazgo de masa oscilante dependiente de válvula tricúspide y que además recibió cursos de tratamientos antibióticos adecuados. Está reportada la incidencia de recaída o de recurrencia hasta de un 41% en IVDU. Se postula también del sinergismo para producir infección entre *Eikenella corrodens* y *Streptococcus constellatus* por coincidir en el nicho metabólico. Otras series reportan 8% de incidencias de estas infecciones²⁰.

Oh Seunghee²¹, en otra publicación también referente a un IVDU, presenta un paciente varón de 33 años, cocainómano a quien se le había detectado en una tomografía lesiones cavitarias múltiples en ambos pulmones y una ecocardiografía transesofágica reveló estructura móvil ecodensa en válvula tricúspide con regurgitación moderada, en quien se reportó el hallazgo de bacterias anaeróbicas múltiples y que son habitúes de la cavidad oral ellas son *Actinomyces odontolytica*, *Veillonella species*, *Prevotella melaninogenica*, habiendo requerido tratamiento antibiótico por seis semanas con Penicilina G sódica y Metronidazole, ellos mencionan que esta complicación se da entre el 1% y 5% en el lugar de este reporte.

Mah M y Shafran S²², reportan el caso de un paciente de 17 años de edad IVDU con EI de válvula tricúspide que requirió valvulectomía por infección refractaria debido a ocho difentes bacterias patógenas. Sólo un microorganismo fue aislado en las primeras 48 horas, este fue *Streptococcus β hemoliticus* grupo C, los organismos subsecuentes no fueron aislados sino hasta los días 9 al 13 luego de la hospitalización. El espectro de patógenos en este paciente refuerza las observaciones previas clínico-bacteriológicas hechas en la literatura²⁰.

²¹ y enfatiza la necesidad de realizar una cobertura antibiótica empírica para gérmenes que constituyen la flora orofaríngea en adición a la cobertura antibiótica para la flora de piel, en los pacientes IVDU que desarrollen EI. Los microorganismos aislados en este caso fueron ocho y se obtuvieron del modo siguiente: 3 por hemocultivo, 4 de la válvula tricúspide excidida y de ambos en 1. Los microorganismos fueron *Acinetobacter iwoffi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus sanguis II*, *Streptococcus β hemoliticus* grupo C, *Veillonella species*, *Streptococcus microaerophilico*, *Eikenella corrodens* y *Bacteroides melaninogenicus*.

Patel A et al (23), mencionan que la endocarditis polimicrobiana por *Haemophilus parainfluenzae* (Hp) en IVDU, constituye un síndrome clínico distinto, caracterizado por un hemocultivo de ingreso positivo para un microorganismo común Gram positivo y la subsecuente identificación microbiológica de Hp, prominente dolor pleurítico torácico debido a embolismo séptico pulmonar, contaminación salival de las agujas y grandes vegetaciones en la válvula tricúspide que se ven en el ecocardiograma; esta constelación de síntomas permite hacer el diagnóstico de EI por Hp e iniciar tratamiento antes que el microorganismo sea identificado por cultivo. Reportan el caso de una paciente gestante de 34 años, G 3, con 30 semanas de embarazo, IVDU que usaba cocaína endovenosa y acostumbraba pasar saliva a la aguja con la cual se inyectaba, se presentó con un cuadro de dos semanas de evolución caracterizado por fiebre, escalofríos y sudores nocturnos, el examen físico reveló frote pleural, la radiografía del tórax reveló una opacidad en cuña en base izquierda y en el hemocultivo de admisión creció *Staphylococcus aureus*. El scan pulmonar mostró infartos múltiples, un Doppler venoso pélvico fue negativo y un ecocardiograma transesofágico (TEE) fue normal. Luego de una semana de Vancomicina desarrolla nuevamente fiebre y escalofríos, se cambia a Ceftazidime pero los síntomas continuaron. Los cultivos tomados a la admisión revelaron en placas de agar-chocolate el desarrollo de Hp. Recibió cuatro semanas de Ampicilina y curó. Su parto fue de un niño sano. Al cortejo sintomático arriba descrito le denominan Síndrome de Raucher y recomiendan tratamiento para Hp cuando se de este síndrome aunque los hallazgos ecocardiográficos hayan sido negativos²³.

Tran Ch et al²⁵, reportan que la incidencia de EI en IVDU es de 2 a 5% por año, siendo *Staphylococcus aureus* el agente más común en 50 a 70% de los casos, en adición el grupo *Streptococci* está emergiendo como patógenos en IVDU. Las infecciones faríngeas son responsables para menos del 10% de casos de EI en pacientes IVDU, la infección por hongos en este tipo de paciente constituyen una indicación clara de

cirugía. Describen un caso de EI operado de la válvula tricúspide de manera exitosa en un paciente IVDU a pesar del cese de uso de drogas intravenosas, hubieron recurrencias sucesivas. Seis microorganismos diferentes con portales de ingreso múltiples fueron detectados, incluyendo un episodio de EI fúngica, constituyendo el primer caso de EI por *Candida dubliniensis* en un paciente HIV negativo. Los gérmenes aislados en este caso fueron: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus gordonii*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus mitis*, *Salmonella enteritidis*, *Candida dubliniensis*.

Pérez-Jacoiste MA et al²⁶, reportan el caso de un paciente varón de 35 años IVDU admitido con un cuadro compatible con EI del lado derecho del corazón donde se reporta como agente etiológico inicial *Streptococcus viridans* y que luego de 14 días que el cuadro no se resuelve y se habían cambiado diversos esquemas terapéuticos antibióticos, se constata que en los tres sets de cultivos para anaerobios tomados al ingreso, crece en forma retardada un coco Gram negativo en todas las botellas para anaerobios que se tomaron inicialmente, compatible con *Veillonella* spp la cual fue mejor identificada por caracterización molecular al compartir la secuencia de nucleótidos en 1497 veces lo cual constituye un homólogo de *Veillonella parvula*; se cambió el tratamiento con Metronidazole y el cuadro se resolvió.

Señalan que en estas condiciones, el organismo dominante suele ser *Staphylococcus aureus* en un 70% de los casos quedando el resto para algunos *Streptococcus* y menos frecuentemente para colonias Gram negativas u hongos. También ha sido reportada la ocurrencia ocasional de bacterias Gram negativas principalmente *Bacteroides* spp produciendo EI. Mencionan que al revisar la literatura mundial hasta Agosto de 2012, solo hay doce casos reportados y que con el actual serían trece casos donde está involucrada *Veillonella*, de seis casos asociados a IVDU, cinco de ellos tenían compromiso tricúspideo. Reportan una mortalidad del 7.6% y concluyen diciendo que Metronidazole es una droga importante para el tratamiento de EI en estos casos.

Mora-Rillo M et al²⁷, reportan el caso de un varón de 91 años, con antecedentes de tuberculosis en la juventud, úlcera péptica, hipertensión arterial de larga data, fibrilación auricular e insuficiencia renal crónica con 35 mL de clearance de creatinina y dos reemplazos valvulares con válvulas biológicas a nivel mitral, compromiso debido a fiebre reumática, en quien se aisló *Enterococcus faecalis* como agente causante de EI con éxito aparente en el tratamiento, puesto de alta y con una recaída a las seis semanas, condición en la que nuevamente se aísla la bacteria antes descrita, se hacen exploraciones para otros agentes y se detecta

anticuerpos IgG contra *Coxiella burnetii* en títulos altos mostrando en fase I 1/81920 y en fase II 1/10240, estos resultados se confirmaron en el laboratorio, iniciándose tratamiento específico con Doxiciclina 100 mg cada 12 horas más hidroxiquina 200 mg cada 8 horas, se practicó cirugía cardíaca para reemplazo valvular temprano y se aisló otra vez *Enterococcus faecalis* en todas las muestras de tejido y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) in situ para *Coxiella burnetii* confirmó la implicancia de este patógeno. El paciente después de la cirugía y seis semanas de tratamiento intravenoso permanece asintomático sin fiebre ni falla cardíaca y puesto de alta. En el momento ingiriendo Doxiciclina e hidroxiquina de manera indefinida con controles serológicos a los cuatro meses de su última hospitalización, con un declive significativo de aquellos, habiéndose detectado en fase I 1/5120 y fase II 1/10240. El reemplazo valvular junto con el tratamiento antimicrobiano apropiado constituyó el éxito para derrotar ésta entidad que pone en peligro la vida. *Coxiella burnetii* es un bacilo Gram negativo intracelular y agente causal de la fiebre Q, la infección por *Coxiella burnetii* es la más peligrosa y rara expresión clínica en el espectro de la EI, siendo el rango de frecuencia entre 3.2 y 48 % de los hemocultivos negativos para EI. Los factores de riesgo para EI por *Coxiella burnetii* son enfermedad valvular pre-existente, válvulas prostéticas e inmunodepresión.

Enterococcus faecalis puede causar infección del tracto urinario, bacteriemia, endocarditis, y está envuelto como un agente simple en 10.5% de casos con EI de válvula nativa y en 16.3% de las EI en las válvulas prostéticas, más frecuentemente encontrada en la presencia de anormalidades valvulares, neoplasias o cirugía. Generan la hipótesis que la endocarditis por fiebre Q oligosintomática genera daño valvular y que posteriormente se sobreinfecta por *Enterococcus faecalis*. Finalmente sugieren practicar serología para *Coxiella burnetii* aunque exista un cultivo positivo para EI para en un estado epidemiológico adecuado descartar ésta combinación.

CONCLUSIÓN

En la casuística revisada, se ha encontrado que sólo la mitad de los casos se ajustaron a la categoría de casos definitivos correspondientes a los criterios de la Universidad de Duke. Se evidencia que existió sobrediagnóstico de Endocarditis Infecciosa, pues todos los casos de éste reporte recibieron antibióticoterapia por el tiempo establecido para ésta patología.

Los criterios Duke constituyen una herramienta importante para el diagnóstico adecuado de Endocarditis Infecciosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castillo JC, Anguita MP, Delgado M, Ruiz M. Endocarditis Infecciosa. *Medicine* 2005; 9 (43):2827 – 33
- Sánchez E, Gutiérrez C. Evolución y letalidad por endocarditis infecciosa en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo. *Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos* 2006;67(2):125-133
- Rossell G., Rossell J., Mormontoy W. Estudio de la endocarditis infecciosa en la era antibiótica actual. Uso y valor del hemocultivo como método diagnóstico. Estudio retrospectivo en un Hospital de la red de salud del MINSA (Enero 1997 – Abril 2003). *Revista Peruana de Cardiología* 2004; XXX (2): 67 – 85
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *American Journal of Medicine* 1994; 96: 200 - 9.
- Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, García M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Criber A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and Limitations of the Duke criteria for diagnosis of infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 33(7): 116 - 23
- Cayetano JF, Pena AC, Rondilla LW et al. Validation of Duke Criteria in the Diagnosis of infective Endocarditis among patients admitted at the Philippine Heart Center. *Journal of Microbiology and Infectious Disease* 1997; 26(4):163 - 8
- Cecchi E, Trincherio R, Imazio M, Forno D, Dal Conte I, Lipani F, Brusca A, Gnavi R; Piedmont Infective Endocarditis Study Group. Are the Duke Criteria really useful for the early bedside diagnosis of infective endocarditis? Results of a prospective multicenter trial. *Italy Heart Journal* 2005;6(1) 41- 8
- Sambola A, Nuria-Fernández H, Almirante B, Roca I, González-Aguja T, Serra B, Pahissa A. Sex differences in native valve infective endocarditis in a single tertiary-Care hospital. *American Journal of Cardiology* 2010;106: 96 - 8.
- Romani F, Cuadra J, Atencia F, Vargas F, Canelo C. Endocarditis infecciosa: análisis retrospectivo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (2002-2007) *Revista Peruana de Epidemiología* 2009;13(2):1-7.
- Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA, Kaye D, Kinman JL, Korseniowski OM, Levison ME, Feldman RS, Strom BL. An Assessment of the Usefulness of the Duke Criteria for Diagnosing Active Infective Endocarditis. *Clinical Infection Disease*. 1997 Jun;24(6):1185-90.
- Battilana G. Endocarditis infecciosa: estudio retrospectivo de 37 casos en el Hospital Nacional Dos de Mayo (1974-1984). Tesis para obtener el título de Cardiólogo. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú, 1984.
- Rubio L. Espectro microbiológico evolución y factores pronósticos en pacientes con endocarditis infecciosa en el Instituto Nacional del Corazón. Tesis para obtener el título de Cardiólogo. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú, 2009.
- Shunichi H. Toward reducing embolic complications from infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42(5): 12-16.
- Murdoch D, Corey R, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Uutili R, Wang A, Woods CM, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective Endocarditis in the 21st Century: International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study(ICE-PCS) Investigators. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169 (5):463 - 72.
- Hermida A, López R, Rodríguez M et al. Estudio retrospectivo de la endocarditis infecciosa en diferentes grupos de riesgo. *Revista Médica de Chile* 2007; 135(1):11-16.
- Ferreiros E, Nacinovich F, Casabé JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, Hernan CA, Kazelian L, Varini S. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. The Endocarditis Infecciosa en la República Argentina-2 (EIRA-2) Study. *American Heart Journal* 2006;151(2):545 - 52.
- Cabello H. Endocarditis infecciosa en pacientes pediátricos (estudio retrospectivo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia 2002-2006). Tesis para obtener grado de Bachiller en Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. 2007.
- Castillo J, Anquita MP, Delgado M, Ruiz M, Mesa D, Romo E, García D, Arizón JM, Suárez de Lezo J. Características clínicas y pronósticos de la endocarditis infecciosa en la mujer. *Revista Española de Cardiología* 2008; 61(1): 36-40.
- Delgado M, et al. Protocolo diagnóstico del paciente con fiebre y soplo cardiaco. *Medicine* 2005; 9 (43): 2866-7.
- Wang' ondu R, Murray Th S. Relapse of Polymicrobial Endocarditis in an Intravenous Drug User. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2011;84:321- 4
- Oh Seunghee, Havlen P, Hussain N. A case of Polymicrobial Endocarditis Caused by Anaerobic Organisms in an Injection Drug User. *Journal of General Internal Medicine* 2005;20:C1-C2
- Mah M, Shafram S. Polymicrobial Endocarditis with eight Pathogens in an Intravenous Drug Abuser. *Scandinavian Journal of Infectious Disease* 1990;22:735-7
- Patel A, Asirvatham S, Sebastian Ch, Radke J, Greenfield R and Chandrasekaram. Polymicrobial Endocarditis with Haemophilus Parainfluenzae in an Intravenous Drug User Whose Transesophageal Echocardiogram Appeared Normal. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26(5):1245-6
- Young KA, Allaker RP, Hardie JM, Whitley RA. Interactions between Eikenella corrodens and Streptococcus milleri-group organisms: Possible Mechanisms of Pathogenicity in Mixed Infectious. *Antonie van Leeuwenhoek* 1996;69:371-3
- Tran Ch, Cometta A, Letovanec I, Jatón K, Wenger A, Ruchat P, Jaussi A. Candida dubliniensis in Recurrent Polymicrobial Tricuspid Endocarditis. *Echocardiography* 2007;24(7):756-9
- Pérez-Jacoiste MA, Fernández-Ruiz M, Serrano-Navarro I, Prieto-Rodríguez S, Aguado JM. Polymicrobial endocarditis involving Veillonella parvula in an intravenous drug user: case report and literature review of Veillonella endocarditis. *Infection* 2013;41(2):591-4
- Mora-Rillo M, Martín-Suñé N, Romero-Gómez MP, Fernández-Capitán MC. Polymicrobial endocarditis: Chronic Q fever and Enterococcus faecalis coinfection. *Revista Clínica Española* 2013;213(3):172-3
- Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte Th, Chirouze C, Lung B, et al. Strady Ch, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B, and on behalf of the AEPEI Study Group, Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54:1230-9.