Endocarditis Infecciosa

Dr. Carlos Toro A.¹; Dra. Elizabeth Caballero I.²; Dra. Patricia Madrid R.*²

Infectious Endocarditis

Twelve children, 7 boys and 5 girls, aged 2 to 12 years old experienced thirteen episodes of infectious endocarditis. All had previous heart disease of congenital (9/12), rheumatic (2/12) or unknown (1/12) origin. *Staphylococcus aureus* was the most frequently isolated causal organism (6/8) from blood cultures. The most usual clinical picture was that of heart murmur, persistent fever and high Erythrocyte sedimentation rate. White blood cells counts were not useful for diagnostic purposes. Death occurred in 3 patients during the early stage of their illness, in all them the infecting agent remained unidentified. Four patients were surgically operated in the course of their infections as part of their treatment and all survived. Only one late death occurred, and it was the consequence of pulmonary hypertension in a girl whose infected patent ductus arteriosus was ligated in an effort to stop massive and frequent pulmonary embolisms.

La escasa frecuencia de la endocarditis infecciosa, los obstáculos para hacer con certeza el diagnóstico etiológico, patogénico y anatómico, junto con las dificultades para evaluar con objetividad los resultados de diferentes estrategias y recursos terapéuticos, disminuyen las posibilidades de reunir una experiencia adecuada sobre esta enfermedad, haciéndola con frecuencia un problema de difícil manejo para el pediatra.

Las publicaciones sobre el tema, incluyendo adultos, son más bien escasas, con tendencia a referirse a aspectos específicos, como el comportamiento de ciertos agentes causales, la contribución de nuevas técnicas de diagnóstico, el empleo de métodos especiales de tratamiento en pacientes seleccionados, que por la gravedad de sus lesiones son referidos a centros de atención terciaria¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰.

El diagnóstico precoz, la identificación precisa del agente causal, la aplicación consecuente de un tratamiento correcto y el control adecuado de las complicaciones, deberían mejorar considerablemente las opciones de sobrevida y disminuir en forma paralela las secuelas en estos enfermos¹¹.

Este estudio se propone contribuir al manejo de los pacientes con endocarditis infecciosa en la primera instancia, describiendo las características clínicas, de laboratorio y la evolución de la enfermedad, tal como se presentó en un hospital de niños no especializado del Área Metropolitana de Santiago.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron retrospectivamente los registros clínicos de todos los pacientes que egresaron del Hospital Exequiel González Cortés con el diagnóstico de endocarditis infecciosa, en el período de once años comprendido entre el 1º de Enero de 1972 y el 31 de Diciembre de 1982.

Se seleccionaron sólo aquellos casos que cumplieran uno o más de los siguientes criterios:

— Pacientes sin antecedentes conocidos de cardiopatía, en quienes, durante el curso de una septicemia confirmada con hemocultivos positivos, se comprobó la aparición de soplos de regurgitación valvular e insuficiencia cardíaca.
— Niños con cardiopatía conocida previamente, cuyos signos y síntomas empeoraron durante una enfermedad febril que se acompañaba con cualquier combinación de hemocultivos positivos, hepatomegalia, esplenomegalia, embolías pulmonares o sistémicas, manifestaciones ecográficas o evidencia anatómo-patológica de vegetaciones endocárdicas características.

Los aspectos más relevantes de la población atendida por el Hospital de referencia fueron publicadas en un trabajo anterior¹².

RESULTADOS

En el período del estudio 12 pacientes, de 2 a 13 años de edad ($\bar{x}$ 7,5 años $\pm$ 3,4 D.E.), sufrieron 13 episodios de endocarditis infecciosa, en otras palabras 1,9 ‰ en 6.832 egresos de preescolares y escolares desde ese hospital en la misma época.

Siete pacientes eran varones. Una niña sufrió dos episodios. No se encontraron diferencias significativas de edad entre ambos sexos.

En todos los casos había una lesión cardíaca previa, en 9 congénita, en 2 de origen reumático y en otro de causa desconocida.

¹ Profesor Asociado de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Médicos, Servicio de Pediatría, Hospital Exequiel González Cortés. Área Metropolitana Sur de Salud. Santiago.

* Trabajo de ingreso a la Sociedad Chilena de Pediatría.

La malformación cardíaca más frecuente fue el defecto septal interventricular (DSIV) que ocurrió en 4 pacientes (5 episodios), seguido por válvula aórtica bicúspide (AB) (2 casos). Otros 3 niños tenían respectivamente ductus arterioso persistente (DAP), origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en el tronco de la arteria pulmonar (OACI), comunicación entre ventrículo izquierdo y aurícula derecha (VIAD). En el único paciente con lesión de causa desconocida se comprobó en autopsia una endocarditis con lesiones calcificadas de la válvula mitral. Las lesiones reumáticas fueron insuficiencia mitral

(IM) aislada e insuficiencia aórtica (IA) asociada con insuficiencia mitral respectivamente.

En cuatro episodios se encontró una infección previa que podría haber iniciado la endocarditis y correspondió a piodermitis en dos, varicela complicada con piodermitis en uno y osteomielitis en el otro paciente.

La evolución antes del ingreso duró $24,75 \pm 33,95$ DE, rango 2 a 120 días.

Seis pacientes recibieron antibióticos ambulatoriamente antes de la admisión, en todos las dosis fueron insuficientes en términos de unidades y frecuencia (Tabla 1).

Tabla 1.
Endocarditis Infecciosa en Niños - Antecedentes generales.

Paciente	Edad	Sexo	Cardiopatía Previa	Puerta Entrada	Antibióticos pre-ingreso	Hemocultivo	Fallece
1	9	F	C: DAP	-	+	Staph. au.	+ (99 días)
2	11	F	R: IM	Osteomielitis	+	Staph. au.	
3	9	M	C: DSIV	Varicela	-	Strep. - A.B.	
4	13	M	R: IM + IA	-	+	Staph. au.	
5	6	M	C: AB	-	-	(-)	+ (7 días)
6	9	F	C: DSIV	Piodermitis	-	Staph. au.	
6	10	F	C: DSIV	Piodermitis	+	Staph. au.	
7	4	M	C: VI - AD	-	-	Staph. au.	
8	7	M	X: IM	-	+	(-)	+ (27 días)
9	4	F	C: DSIV	-	+	(-)	
10	11	M	C: AB	-	-	(-)	
11	2	M	C: DSIV	-	-	Strep. pneu.	
12	3	F	C: OACI	-	-	(-)	+ (7 días)

C = Congénita R = Reumática X = Desconocida

Ver significado de restantes abreviaciones en el texto.

Todos los pacientes tenían fiebre en el momento de su admisión. Las manifestaciones clínicas más destacadas, referidas a aparatos y sistemas, se muestran en la Tabla 2.

Entre los pacientes con problemas respiratorios, cuatro tenían edema pulmonar (uno asociado con bronconeumonía), uno embolías múltiples procedentes de un ductus persistente e infectado y otro bronconeumonía y empiema pleural como parte de una sepsis.

Los parámetros hematológicos fueron registrados al ingreso en 12 episodios. En ocho el Hematocrito fue inferior a 33% ($\bar{x}$ 30,83% $\pm$ 4,83 D.E.) y en todos la Velocidad de Sedimentación de los glóbulos rojos en la primera hora estaba elevada fluctuando entre 27 y 135 mm. ($\bar{x}$ 67,16 $\pm$ 36,00 D.E.). La hemoglobina, determinada con fotocolorímetro fue de 12 g. x dl o menor en 11 de los 12 niños estudiados ($\bar{x}$ 10,44 g. x dl $\pm$ 1,67 D.E.), el recuento de leucocitos superó las 10.000 células x mm³ de sangre sólo en 2 pacientes y fue menor que 4.500 en uno ($\bar{x}$ 9.540 x mm³ $\pm$ 4,44 D.E.). Los baciliformes variaron ampliamente en proporción ($\bar{x}$ 16,6% $\pm$ 15,9

Tabla 2.
Manifestaciones clínicas en niños con endocarditis infecciosa

Sistema	Pacientes	Problema	Pacientes
Cardiovascular	13	Soplos cardíacos	13
		Cardiomegalia	8
Digestivo	8	Hepatomegalia	8
Respiratorio	6	Disnea	6
		Tos	6
		Condensación pulmonar	2
		Derrame pleural	1
Tegumentos	5	Exantema escarlatiniforme	2
		Hemorragias ungueales	2
		Hipocratismo digital	2
		Petequias de mucosas	1
Oseo-articular	4	Artralgias	4
		Dolor, tumor, rubor	1
Hematológico	13	VHS aumentada	13
		Anemia	8
		Esplenomegalia	5
		Leucocitos	2

D.E.) y en concentración ($\bar{x}$ 2.088 x mm³ ± 900,55 D.E.).

Los hemocultivos dieron resultados positivos en 8 episodios, permitiendo aislar 6 especímenes de *Staphylococcus aureus* (Staph. au.), uno de *Streptococcus Aβ* hemolítico (Strep. Aβ) y otro de *Streptococcus pneumoniae* (Strep. pneu.). Sólo en dos pacientes se tomaron muestras para mielocultivos, en ambos se aisló *Staphylococcus aureus* en coincidencia con el resultado de los correspondientes hemocultivos. Las siembras de dos muestras de líquido pleural de diferentes pacientes no dieron resultado. Los urocultivos fueron negativos y los sedimentos urinarios normales, excepto en dos niñas con endocarditis estafilocócicas que fueron afectadas por infecciones urinarias intercurrentes (con *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) durante la hospitalización.

No se encontró relación entre la duración de los síntomas hasta el ingreso y la positividad de los cultivos.

Los hemocultivos fueron positivos en 3 de 6 pacientes que habían recibido antibióticos previamente y en 5 de 7 sin tratamiento precedente.

No fue posible identificar un claro patrón en el tratamiento prescrito a estos pacientes antes de conocer el resultado de los cultivos, pero en los primeros dos años de la serie la tendencia fue a emplear la asociación de Penicilina y Estreptomina, en cambio en los últimos años las preferencias se inclinaron hacia la combinación de Ampicilina con Cloxacilina y Gentamicina.

Ninguno de los 7 pacientes (8 episodios) en que se aisló el agente causal y el tratamiento fue guiado por su sensibilidad a los antibióticos, falleció en la fase aguda de la enfermedad, incluyendo dos que requirieron tratamiento quirúrgico, en esta etapa, por deterioro progresivo de su condición hemodinámica.

Cuatro pacientes fueron operados en relación con la endocarditis infecciosa:

En el caso 1 se ligó el Ductus arterioso en un intento de evitar nuevas embolias pulmonares. Esta paciente falleció meses después sin signos de infección, como consecuencia de hipertensión pulmonar severa.

En un niño (caso 10) se reemplazó la válvula aórtica con prótesis de Starr-Edwards debido a progresivo deterioro hemodinámico y accidente vascular cerebral. Sobrevivió al procedimiento y actualmente se controla en otro centro.

El paciente 7 fue sometido con buen éxito a reparación de su comunicación entre ventrículo izquierdo y aurícula derecha y se encuentra asintomático cinco años después.

Un paciente (caso 4) fue operado durante el curso de su infección para extirpar una fístula

arterio-venosa femoral originada en un aneurisma micótico de la arteria homónima, reemplazándola por una prótesis. Actualmente está en capacidad funcional 1.

Los tres pacientes fallecidos en la fase aguda pertenecen al grupo con hemocultivos negativos (Tabla 2), todos tenían una evolución corta (2 a 10 días) desde el comienzo de los síntomas hasta el ingreso al hospital y recibieron tratamiento con Penicilina o Ampicilina (dos) asociada con Cloxacilina y Gentamicina, por vía endovenosa, en dosis apropiadas (casos 5, 8 y 12); en los tres el diagnóstico se comprobó mediante necropsia, confirmando los hallazgos ecográficos en uno. En todos la causa directa de la muerte fue septicemia no controlada complicada, en el caso 5, por embolia cerebral y en el paciente 12 por insuficiencia cardíaca progresiva y fenómenos presumiblemente isquémicos del miocardio.

La ecografía se hizo en 7 pacientes, todos tenían más de 15 días de evolución al hacerla y permitió registrar vegetaciones en dos niños con insuficiencia mitral (casos 2 y 8, el último confirmado por autopsia), uno con aorta bicúspide (caso 10, comprobado durante un reemplazo valvular por prótesis) y dos en defectos septales interventriculares (casos 9 y 11) que mostraron vegetaciones tricuspídeas no confirmadas por tratarse de sobrevivientes no operados. Los controles posteriores no mostraron vegetaciones en ninguno de los tres sobrevivientes (una IM y dos DSIV respectivamente).

En el caso 1 no se hizo ecocardiografía, pero el diagnóstico de ductus con endocarditis se confirmó en la operación. Sólo en dos pacientes no se obtuvo evidencia anatómica de las vegetaciones, ambos tenían defectos septales interventriculares, con fiebre, hemocultivos positivos cuyas ecografías no fueron concluyentes y que sobrevivieron la enfermedad.

Actualmente se ha perdido de control la paciente 6, que se negó a completar sus estudios y someterse a operación de DSIV; el paciente 10 se controla en otro hospital con secuelas de su accidente vascular cerebral. El paciente 2 tiene secuelas de Osteomielitis crónica pero se encuentra en capacidad funcional 1 igual que los demás sobrevivientes.

COMENTARIO

La experiencia que se comenta confirma que la endocarditis infecciosa es poco frecuente.

La enfermedad ocurre en nuestro medio más a menudo en relación con cardiopatías congénitas, confirmando la tendencia observada⁵⁻¹³ a desplazar a las secuelas reumáticas como terreno para la implantación microbiana. Este fenómeno

tiene, entre otras explicaciones, las mayores expectativas de vida en niños con cardiopatías congénitas y el control programado y sistemático de los pacientes con fiebre reumática después del primer brote¹⁴.

Los hechos clínicos más constantes entre nuestros pacientes con endocarditis infecciosa fueron la fiebre persistente y el antecedente de cardiopatía previa. La existencia de ambas, especialmente si se acompañan o son precedidas por un foco de infección, anemia sin explicación clara y aumento evidente de la velocidad de sedimentación, deberían considerarse fuertes indicios y conducir a toma de muestras de sangre para cultivos antes de la indicación de ninguna otra medida terapéutica.

La mayor frecuencia con que se aisló el agente causal en nuestra serie (61%) en comparación con otra reciente (46%)⁵ puede atribuirse, por lo menos parcialmente, a la virtual ausencia de tratamientos antimicrobianos, ya que en todos los casos en que estuvo presente se empleó de modo insuficiente e incompleto. Sin embargo parece necesario destacar que, en ausencia de tratamiento previo, la incidencia de cultivos negativos es excesiva en ambas experiencias, ya que no debiese ser mayor de 5 a 10%¹¹⁻¹³⁻¹⁵, situación que sugiere la necesidad de revisar las técnicas y medios empleados.

Pero también cuando existe definitiva evidencia de tratamiento previo con antibióticos, es recomendable tomar todas las muestras necesarias, porque en estos casos los cultivos pueden dar resultados positivos aun si se trata de estreptococos sensibles a la penicilina¹⁵ o infecciones estafilocócicas bien manejadas¹⁶, pues el único factor consistentemente ligado con la muerte en nuestros pacientes fue, con una sola excepción, el desconocimiento del agente causante y su sensibilidad. Lo antes expuesto subraya la importancia de obtener también muestras de médula ósea y de otras lesiones evidentes, como asimismo de pedir al laboratorio siembras en medios aerobios, anaerobios y aptos para el desarrollo de hongos cuando las circunstancias lo aconsejen.

La endocarditis infecciosa es improbable cuando la velocidad de sedimentación es normal, en cambio anemia, leucocitosis y desviación a la izquierda contribuyen muy poco o nada al diagnóstico: La anemia es un problema frecuente en nuestro medio, particularmente en áreas de mayor pobreza. El recuento total y diferencial de glóbulos blancos puede ser normal, bajo o alto en estas infecciones y, como ha sido demostrado por experiencias bien estructuradas, no permite hacer predicciones etiológicas en casos de infecciones aparentes¹⁷⁻¹⁸.

No sabemos interpretar el predominio de las

infecciones por estafilococcus en esta serie, pero concuerda con los resultados obtenidos en otros pacientes sépticos del mismo medio, sugiriendo la influencia de factores sociales y ecológicos en la selección de la flora patógena¹², y la tendencia observada en otros países por diferentes autores¹³⁻¹⁶.

En el diagnóstico diferencial de las endocarditis infecciosas conviene tener presente que las localizadas en el lado derecho (frecuentes en los adictos a drogas endovenosas y en las cardiopatías con cortocircuitos de izquierda a derecha)²² suelen producir embolías pulmonares que pueden confundirse con otras enfermedades del pulmón, retardando de manera innecesaria y peligrosa el diagnóstico, como lo demuestra el caso 1, que recibió tratamiento antituberculoso durante varias semanas antes del ingreso.

Las complicaciones embólicas ocurrieron en cuatro pacientes, en tres se comprobó infecciones estafilocócicas, confirmando la tendencia de éstas a producir las más fácilmente.

Como el período que abarca este estudio corresponde al de la introducción del método en el manejo habitual de estos pacientes en Chile, las evidencias ecocardiográficas de vegetaciones, si bien respaldan la utilidad del procedimiento, deben interpretarse con cautela pues, habiendo sido obtenidas por diferentes equipos y operadores no es posible garantizar criterios uniformes de interpretación¹⁹⁻²⁰. No obstante, los casos 9 y 11 ilustran la extensión de las vegetaciones desde los bordes de los defectos interventriculares hacia las válvulas tricuspídeas, como también la tendencia a la disminución o desaparición que muestran las manifestaciones ecográficas de vegetaciones ubicadas en las válvulas tricuspídeas, después de la cura bacteriológica. Este último hecho contrasta con lo que sucede en lesiones similares de válvulas izquierdas y se ha tratado de explicar suponiendo que, por razones desconocidas, en la válvula tricúspide las vegetaciones siguen curando después de suprimida la infección, o se reducen al producir más fácilmente embolías que, por alojarse en el pulmón, pasarían desapercibidas²¹.

Sobre la base de los resultados obtenidos en esta serie, parece recomendable insistir en la necesidad de recordar la endocarditis infecciosa en todo niño con antecedentes de cardiopatía congénica o reumática que consulte por fiebre cuya explicación no esté clara, absteniéndose de usar en estos casos antibióticos, mientras no se obtenga una serie completa de muestras para hemocultivo. También convendría manejar a los niños con septicemia estafilocócica y soplos de regurgitación como endocarditis infecciosas mientras no se demuestre lo contrario¹³.

El tratamiento con antibióticos, después de tomar las muestras, debe incluir una penicilina semisintética resistente a las Beta lactamasas y una droga de la familia de los aminoglicósidos, preferentemente Gentamicina por su disponibilidad, reconocida eficacia y sinergismo cuando se asocia con la anterior¹¹.

Si bien nuestra serie no permite, por su tamaño y características, demostrarlo objetivamente, el tratamiento quirúrgico en casos de progresivo deterioro de la función cardíaca, infección no controlada y embolías sistémicas reiteradas, tiene un lugar destacado en el manejo de la endocarditis infecciosa, como lo ilustra el caso 10 de esta serie.

RESUMEN

En un período de 11 años ingresaron en un Hospital de Niños de Santiago 12 pacientes que sufrieron 13 episodios de endocarditis infecciosa. Todos tenían lesiones cardíacas previas, congénitas (9/12) reumáticas (2/12) o de origen desconocido (1/12). Las malformaciones más frecuentes fueron el defecto septal interventricular (4/9) y la válvula aórtica bicúspide (2/9). En 8/13 episodios se aisló el microorganismo causal, que en 6/8 fue el *Staphylococcus aureus*. Los hemocultivos resultaron positivos en la mitad de los niños que habían recibido antibióticos antes del ingreso. Los mielocultivos, cuando se tomaron, dieron resultados concordantes con aquellos. Los síntomas y signos más constantes fueron fiebre, soplos cardíacos y Velocidad de Sedimentación elevada, que ocurrieron en todos los casos. El recuento de glóbulos blancos fue de poca utilidad para el diagnóstico. La ecocardiografía mostró vegetaciones en 5 de 7 pacientes. Tres niños fallecieron durante el curso de la infección y como consecuencia de ella y sus complicaciones; el único factor consistentemente asociado con la muerte fue el desconocimiento del agente causal y su sensibilidad a los antibióticos. Cuatro pacientes fueron operados en la fase aguda de la enfermedad, todos sobrevivieron, falleciendo tardíamente uno de ellos por hipertensión pulmonar, meses después de habersele ligado el ductus arterioso en un intento de detener sus embolías pulmonares recurrentes.

REFERENCIAS

¹ Duffau G.: Endocarditis bacteriana subaguda. Rev. Chil. Pediatr. 12: 596, 1941.

- ² Repetto G.: Endocarditis bacteriana subaguda en el niño. Rev. Chil. Pediatr. 22: 231, 1961.
- ³ Repetto G., Cruz A., Sepúlveda H., Herrera P., Vigneaux A.: Endocarditis bacteriana en el niño. Pediatr. (Chile) 10: 94, 1967.
- ⁴ Prado S., Phillippi O., Del Río R., Donoso P.: Endocarditis aguda. Rev. Chil. Pediatr. 34: 362, 1963.
- ⁵ Banfi A., Vicuña D., Delucchi A., Enríquez G.: Endocarditis infecciosa. Rev. Chil. Pediatr. 54: 311, 1983.
- ⁶ Agüero M.E., Escobar E., Aguayo J.: Endocarditis infecciosa. Estudio de 32 casos. Rev. Med. Chile: 110: 133, 1982.
- ⁷ Pérez A., Hurtado R.: Endocarditis bacteriana aguda. Aspecto clínico bacteriológico y anatomopatológico. Rev. Med. Chile 95: 768, 1967.
- ⁸ Roa A., Etcheverry R.: Valor diagnóstico de las células endoteliales de la endocarditis lenta. Tesis Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 1939.
- ⁹ Ossa G., Pinto A.: Meningitis aséptica en endocarditis bacteriana. Rev. Med. Chile 110: 351, 1982.
- ¹⁰ Thumala A., Vicuña J.P., Agüero M.E. et al.: Ecocardiografía Modo M en la endocarditis infecciosa. Rev. Med. Chile 110: 742, 1982.
- ¹¹ Lang S.: Infective Endocarditis: Current concepts in Treatment. Drugs 23: 227, 1982.
- ¹² Cuballero E., Toro C.: Pericarditis purulenta en niños. Rev. Chil. Pediatr. 54: 306, 1983.
- ¹³ Pelletier L., Petersdorf R.: Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals 1963-72. Medicine 56: 287, 1977.
- ¹⁴ Altham B., Epstein J., Feinstein A., Gavrin J., Jonas S., Kleinberg E., Simpson R., Spagnuolo M., Stollerman G., Taranta A., Tursky E., Wood H.: Rheumatic fever in children and adolescents: A long term epidemiologic study, subsequent prophylaxis, streptococcal infections and clinical sequelae. Ann. Intern. Med. 60: 3, 1964.
- ¹⁵ Venetio F., Westensfeldt, Cook F., Emmernan J., Phair J.: Arch. Intern. Med. 142: 789, 1982.
- ¹⁶ Basetti D., Campelli A., Fubbri A., Giacchino R., Marazzi M., Navone C.: Le endocarditi batteriche nell'infanzia. Min. Pediatr. 34: 1, 1982.
- ¹⁷ Rasmussen N., Rasmussen L.: Predictive value of white blood cell count and differential cell count to bacterial infections in children. Acta Paediatr. Scand. 71: 775, 1982.
- ¹⁸ Hurst W.J.: The Heart, arteries and veins. McGraw-Hill Kogakusha, Third Edition, Tokyo 1974, Pág. 1290 y sig.
- ¹⁹ Hickey A.J., Wolfers J., Wilcken D.: Reliability and clinical relevance of detection of vegetations by echocardiography in bacterial endocarditis. Br. Heart J. 46: 624, 1981.
- ²⁰ Mills P.: Reliability and clinical relevance of detection of vegetations by echocardiography in bacterial endocarditis. Br. Heart J. 48: 83, 1982.
- ²¹ Ginzton L., Siegel R., Criley J.M.: Natural History of tricuspid valve endocarditis: A two dimensional echocardiographic study. Am. J. Cardiol. 49: 1853, 1982.
- ²² Bayer A.: Staphylococcal Bacteremia and Endocarditis. State of the art. Arch. Intern. Med. 142: 1169, 1982.