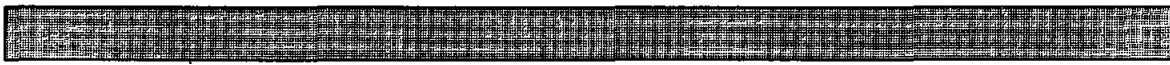


T.O.
A/113

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Tesis doctoral

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
CARRER DE MEDICINA
Escribió en Sevilla, a los 16 días del mes de Mayo de 1980 del 1980
color de la piel
Sevilla,

El Jefe del Negociado de Teoría,
Alvaro Laffitte



ENDOCARDITIS INFECCIOSA: ANÁLISIS
DE ETIOLOGIA, FACTORES PRONÓSTICOS
Y TRATAMIENTO. 1984 - 1992



Arístides de Alarcón González

R. 24.203



Servicio Andaluz de Salud

GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 - SEVILLA



JUNTA DE ANDALUCIA

Consejería de Salud

D. Jerónimo Pachón Díaz, profesor asociado al Departamento de Medicina, CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que lleva por título: "ENDOCARDITIS INFECCIOSA: ANALISIS DE ETIOLOGIA, FACTORES PRONOSTICOS Y TRATAMIENTO. 1984-1992", ha sido realizada bajo mi dirección por el licenciado D. ARISTIDES DE ALARCON GONZALEZ. Considero que reúne las condiciones necesarias para ser leído y defendido como Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expido el presente certificado en Sevilla a veintinueve de Febrero de mil novecientos noventa y seis.

Fdo: Dr. J. Pachón Díaz

El hombre se distingue de los demás animales por el hecho de que toda experiencia que va consiguiendo de la realidad la organiza continuamente.

FAUSTINO CORDÓN

A Pepa

AGRADECIMIENTOS:

Es difícil al finalizar un trabajo poder expresar el agradecimiento a cuantos, de alguna manera, han contribuido a él, sin olvidar a alguien. Valga la siguiente relación como una pequeña muestra de ello:

Al Dr. Jerónimo Pachón, director de este trabajo y un amigo siempre presente en los peores momentos. Sin su implacable "persecución" probablemente nunca lo hubiese terminado.

Al Dr. Jose Antonio Cuello, por transmitirme desde el primer instante el amor por esta hermosa profesión.

Al Dr. Angel Martínez, cardiólogo y auténtico "monstruo" de la ecocardiografía, responsable de más del 90% de los estudios realizados en este trabajo. Sin su colaboración, siempre amistosa, éste no hubiese podido llevarse a cabo.

Al Dr. Elías Cañas por su ayuda en las interminables tardes de revisión de historias. Su meticulosidad y rigor son de admirar, aunque por encima de todo valoraré siempre su amistad.

A los Dres. Ignacio Moreno, Javier Caballero y Joaquín García, por su inestimable ayuda en el complejo procesamiento estadístico de los datos.

Al Dr. Enrique Jiménez-Mejías, que siempre encontró palabras de aliento y a quien debo más de lo que él mismo piensa.

A todo el personal de la Unidad de Enfermedades Infecciosas: médicos, ATS, auxiliares y administrativas. Su entrega y profesionalidad en el duro quehacer diario me hacen sentirme orgulloso de trabajar a su lado.

Y finalmente, a mis padres, a mi esposa y a mis hijos por haberme soportado tanto si "estaba" como si no.

INDICES

INDICE

I. INTRODUCCION

1. DEFINICION Y FRECUENCIA	1
2. APROXIMACION HISTORICA A LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA: UN PROCESO EN CONTINUO CAMBIO ...	3
3. PATOGENIA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA	11
3.1. FORMACION DE LA ENDOCARDITIS TROMBOTICA NO BACTERIANA	12
3.2. BACTERIEMIA Y ADHERENCIA	15
3.3. FORMACION Y EVOLUCION DE LA VEGETACION INFECTADA	20
4. ETIOLOGIA Y TIPOS	27
4.1. ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA (EII)	27
4.1.1. EII sobre VALVULA NATIVA	27
4.1.1.1. EII nativa subaguda	28
4.1.1.1. EII nativa aguda	28
4.1.1.3. EII crónica	28
4.1.2. EII sobre VALVULA PROTESICA ...	29
4.1.2.1. EII Protésica Precoz ...	30
4.1.2.1. EII Protésica Tardía ...	31
4.2. ENDOCARDITIS INFECCIOSA DERECHA (EID)	31
4.3. ENDOCARDITIS INFECCIOSA MIXTA	33
5. CLINICA Y COMPLICACIONES	34
5.1. COMPLICACIONES CARDIACAS	37
5.1.1. Insuficiencia valvular	37
5.1.2. Abscesos perivalvulares y miocárdicos	37

INDICE

5.1.3. Infarto de miocardio	38
5.1.4. Pericarditis purulenta	39
5.2. COMPLICACIONES EXTRACARDIACAS	39
5.2.1. Alteraciones pulmonares	39
5.2.2. Alteraciones en SNC	40
5.2.3. Alteraciones vasculares	41
5.2.4. Alteraciones mucocutáneas y oculares	43
5.2.5. Alteraciones musculoesqueléticas	43
5.2.6. Alteraciones renales	43
6. DIAGNOSTICO	45
6.1. TECNICAS DIAGNOSTICOS	45
6.1.1. MICROBIOLOGIA	45
6.1.1.1. Hemocultivos	45
6.1.1.2. Otros cultivos	50
6.1.1.3. Técnicas serológicas ...	51
6.1.2. ANALITICA GENERAL	53
6.1.3. RADIOGRAFIA DE TORAX	54
6.1.4. ELECTROCARDIOGRAMA	54
6.1.5. ECOCARDIOGRAFIA	56
6.1.5.1. Ecografía modo M	56
6.1.5.2. Ecografía 2-D	57
6.1.5.3. Ecografía transesofágica	58
6.1.5.4. Efecto Doppler	59
6.1.5.5. Ecografía con contraste	59
6.1.6. CATETERISMO CARDIACO	60

INDICE

6.1.7. TECNICAS CON RADIONUCLIDOS	60
6.1.8. RESONANCIA MAGNETICA	61
6.2. CRITERIOS DIAGNOSTICOS	61
7. TRATAMIENTO	69
7.1. TRATAMIENTO MEDICO	69
7.1.1. BASES DEL TRATAMIENTO	69
7.1.2. TRATAMIENTO EMPIRICO	76
7.1.2.1. EI en válvula nativa ...	76
7.1.2.2. EI en válvula protésica.	77
7.1.3. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	
ESPECIFICO	78
7.1.3.1. Estreptococos sensibles a la Penicilina (CMI < 0,1 µg/ml)	78
7.1.3.2. Streptococcus grupo viridans con CMI a la penicilina > 0,1 y < 0,5 µg/ml, cepas tolerantes y variantes nutricionales	81
7.1.3.3. Enterococos y estreptococos resistentes a la penicilina (CMI > 0,5 µg/dl)	82
7.1.3.4. Staphylococcus aureus ..	86
7.1.3.5. Estafilococos plasma- coagulasa negativos (S. epidermidis y otros).	93

INDICE

7.1.3.6. Cocos gramnegativos	95
7.1.3.7. Bacilos gramnegativos ..	95
7.1.3.8. Hongos	97
7.1.3.9. Coxiella burnetii	98
7.1.3.10. Otros microorganismos .	99
7.1.3.11. EI con hemocultivos negativos	100
7.1.4. MONITORIZACION DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	102
7.1.5. ANTICOAGULACION	106
7.2. TRATAMIENTO QUIRURGICO	108
8. PRONOSTICO	116
9. PROFILAXIS	118
<u>II PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS</u>	133
<u>III PACIENTES Y METODOS</u>	136
1. CENTRO Y PERIODO DE ESTUDIO	137
2. CRITERIOS DE INCLUSION	137
3. METODOS DIAGNOSTICOS	138
3.1. Analítica general	138
3.2. Radiografía de tórax	138
3.3. Estudios microbiológicos	139
3.4. Estudios serológicos	140
3.5. Ecocardiografía	141
3.6. Anatomía patológica	142

INDICE

3.7. Otras pruebas diagnósticas	143
4. CRITERIOS DIAGNOSTICOS	144
5. TRATAMIENTO	145
6. DEFIMICIONES	145
6.1. TIPOS DE ENDOCARDITIS	145
6.2. EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	146
6.3. TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO	148
6.4. TIPOS DE FRACASO VENTRICULAR	148
7. SEGUIMIENTO Y CONTROLES	149
8. VARIABLES ANALIZADAS	149
9. ANALISIS ESTADISTICO	151
<u>IV RESULTADOS</u>	152
1. DATOS EPIDEMIOLOGICOS	153
1.1. INCIDENCIA ANUAL	153
1.2. EDAD Y SEXO	154
1.3. AFECTACION VALVULAR	154
1.4. FACTORES PREDISONENTES	156
1.4.1. Factores predisponentes en la EID	156
1.4.2. Factores predisponentes en la EII	156
1.5. ENFERMEDAD SUBYACENTE NO CARDIACA ...	157
1.5.1. Pacientes con EII y enfermedad subyacente	158

INDICE

1.5.2. Pacientes con EID y enfermedad subyacente	158
2. MICROBIOLOGIA	160
2.1. AISLAMIENTOS	160
2.2. FOCOS SEPTICO DE ORIGEN Y MANIPULACIONES	163
2.3. PROFILAXIS ANTIMICROBIANA	165
2.4. ETIOLOGIA Y CARACTERISTICAS DE LAS EI COMUNITARIAS Y NOSOCOMIALES ..	167
3. CLINICA	170
3.1. SIGNOS Y SINTOMAS	170
3.2. COMPLICACIONES	171
3.2.1. Complicaciones intracardiacas	171
3.2.2. Complicaciones extracardiacas	173
3.2.2.1. Fenómenos embólicos	173
3.2.2.2. Otras complicaciones ...	176
3.2.2.3. Insuficiencia renal ...	177
4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	179
4.1. ANALITICA	179
4.2. ECOCARDIOGRAFIA	180
4.2.1. Ecocardiografía en la EID	180
4.2.2. Ecocardiografía en la EII	182
4.3. RADIOGRAFIA DE TORAX	184
5. DIAGNOSTICO	186
6. EVOLUCION Y TRATAMIENTO	187
6.1. EVOLUCION Y TRATAMIENTO EN LA EID ...	187

INDICE

6.2. EVOLUCION Y TRATAMIENTO EN LA EII ...	190
6.2.1. Mortalidad según	
el tipo de EII	190
6.2.2. Mortalidad según	
el tipo de tratamiento	191
6.2.2.1. Tratamiento médico	191
6.2.2.2. Tratamiento quirúrgico	
inicial	192
6.2.2.3. Tratamiento quirúrgico	
diferido	192
6.2.3. Fracaso terapéutico	193
6.2.4. Causas de muerte	197
6.2.5. Duración de la fiebre	198
6.2.6. Secuelas	198
6.3. EI POR <i>Coxiella burnetii</i> (FQ CRONICA)	199
7. FACTORES PRONOSTICOS	203
7.1. FACTORES PRONOSTICOS EN LA EID	203
7.1.1. Mortalidad en la EID	203
7.1.2. Fracaso terapéutico en la EID	208
7.2. FACTORES PRONOSTICOS EN LA EII	211
7.2.1. Mortalidad en la EII	211
7.2.2. Regurgitación valvular	
y cirugía	216
7.2.3. Fracaso hemodinámico	
y cirugía	219
7.2.4. Fracaso terapéutico en la EII	221

INDICE

<u>V. DISCUSION</u>	226
1. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	227
2. MICROBIOLOGIA	230
3. CLINICA Y COMPLICACIONES	237
3.1. CLINICA Y COMPLICACIONES EN LA EID ..	237
3.2. CLINICA Y COMOLICACIONES EN LA EII ..	239
4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	243
4.1. ANALITICA	243
4.2. ECOCARDIOGRAFIA	243
4.3. RADIOGRAFIA DE TORAX	248
5. DIAGNOSTICO	250
6. EVOLUCION Y TRATAMIENTO	253
6.1. EVOLUCION Y TRATAMIENTO EN LA EID ...	253
6.2. EVOLUCION Y TRATAMIENTO EN LA EII ...	256
7. FACTORES PRONOSTICOS	262
7.1. FACTORES PRONOSTICOS EN LA EID	262
7.2. FACTORES PRONOSTICOS EN LA EII	267
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	273
<u>VII. GRAFICOS</u>	278
<u>VIII. APENDICES</u>	298
<u>IX. BIBLIOGRAFIA</u>	305

I. INTRODUCCION

1. DEFINICION Y FRECUENCIA

La endocarditis infecciosa (EI) es un grave proceso séptico producido por la colonización bacteriana de los agregados trombóticos formados sobre un endotelio valvular que generalmente ya estaba previamente dañado. A partir de la formación de este substrato anatomopatológico conocido como "vegetación" o "verruca" no estéril se desarrolla un proceso caracterizado por dos hechos fundamentales: la insuficiencia cardíaca motivada por la destrucción de la válvula cardíaca afecta y el cuadro séptico motivado por el continuo paso de gérmenes al torrente sanguíneo. Estos gérmenes pueden luego localizarse en cualquier órgano ("metástasis" o "embolismos" sépticos) dando lugar a complejas y polimorfas manifestaciones clínicas.

La frecuencia de EI reflejada en la literatura oscila entre 0,16 y 5,4 pacientes por cada 1.000 hospitalizados¹, predominando en general las cifras en torno al 1/1.000^{2,3}. Los datos sobre las variaciones de la frecuencia tras la introducción de los antimicrobianos son contradictorios. En unos centros médicos la frecuencia ha disminuido^{4,5}, mientras que en otros no ha variado o incluso ha aumentado⁶⁻⁹, lo cual podría deberse, entre otras causas que analizaremos más tarde, a un diagnóstico más precoz y certero.

2. APROXIMACION HISTORICA A LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA: UN PROCESO EN CONTINUO CAMBIO.

Habría que remontarse al siglo pasado para encontrar las primeras aportaciones sobre este proceso. Virchow y Heiberg¹⁰ hicieron contribuciones ciertamente interesantes, pero fue Osler¹¹ en 1985, a quien realmente puede atribuírsele el mérito de una descripción pormenorizada del proceso, aportando datos morfológicos, etiopatogénicos y clínicos que luego han supuesto el auténtico punto de partida de los conceptos actuales sobre la EI.

La EI es una enfermedad fascinante y en continuo cambio que además ha experimentado en pocos años numerosas variaciones en sus aspectos fundamentales; muchos médicos todavía en pleno ejercicio han sido testigos personales de todos estos cambios que ha sufrido la enfermedad en su presentación, pronóstico y tratamiento.

Hasta la era antibiótica se denominó a la EI habitual "endocarditis subaguda maligna", porque su curso era, en cuestión de meses, inexorablemente fatal, con un cuadro muy similar al producido por muchas neoplasias malignas. La mortalidad en esa época era próxima al 100%^{12,13}, siendo el *Streptococcus* grupo viridans el principal germen causal, con diferencia sobre los demás, y ocupando el neumococo el segundo lugar en algunas series^{14,15}. La cardiopatía subyacente que prevalecía sobre las demás era la reumática,

seguida a distancia de las afecciones congénitas y las maniobras desencadenantes más frecuentes eran las manipulaciones dentales^{12,13}. La edad media de la población afecta, en aquel entonces, se situaba entre los 30-35 años y el curso era subagudo, con largos períodos sintomáticos previos a un diagnóstico que en absoluto era precoz. Las manifestaciones del proceso, ya entonces, se interpretaron como secundarias al estado séptico, a los embolismos a distancia y al daño cardíaco intrínseco. La fiebre constante y prolongada, el soplo cardíaco de regurgitación y los fenómenos embólicos así como el progresivo desarrollo de insuficiencia cardíaca, se consideraron los pilares básicos para el diagnóstico clínico. El desarrollo de los cultivos microbiológicos permitió más adelante la recuperación, mediante la extracción de sangre, del germen causal, lo cual sucedía en un 65-70% de las ocasiones¹².

La llegada de la penicilina a la clínica (1941) supuso un cambio radical en el pronóstico de la EI, describiéndose a partir de entonces la primeras curaciones al lograrse la esterilización de las vegetaciones valvulares^{5,6,13-17}. Otros numerosos cambios sucedieron en la nueva era anti-biótica, como fueron: 1) Disminución paulatina de la cardiopatía reumática como enfermedad subyacente por disminución paralela de la fiebre reumática; 2) Disminución de las maniobras dentales como causa desencadenante, posiblemente por la mejor higiene bucal de la población, más que por el uso de profilaxis antibiótica reglada;

3) Aumento de la edad media de los pacientes y 4) Cambios en la frecuencia de los gérmenes causales, con clara disminución de *S. grupo viridans* y la casi desaparición de neumococos y gonococos, para dar paso a cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*), *Enterococcus* spp y bacilos gramnegativos, e incluso hongos. Cabe destacar asimismo la descripción de los primeros casos de EI por *Coxiella burnetii*¹⁸⁻²³ patógeno descubierto en 1935 por Derrick²⁴, que puede acantonarse durante muchos años en el endotelio valvular representando la forma crónica por excelencia de la Fiebre Q^{25,26}.

El número cada vez más creciente de casos publicados, así como lo cambiante de ciertos aspectos antes descritos, y la necesidad de un consenso en una entidad cuyo diagnóstico era fundamentalmente clínico, motivaron a Pelletier y Petersdorff en 1977 para la publicación de un extenso y meritorio trabajo²⁷ en el que se analizaban profunda y rigurosamente las características de 125 casos de EI recogidos a lo largo de 10 años. Estos autores definieron con claridad los criterios diagnósticos del proceso (que hasta entonces habían quedado un poco al libre albedrío de cada autor), describieron con detalle su expresión clínica, y establecieron pautas de tratamiento antimicrobiano, investigando también las causas posibles de los fracasos terapéuticos habidos. En el trabajo mencionado se planteaban asimismo qué factores podían tener una influencia negativa en el desarrollo del proceso y si había posibili-

dad de evitarlos. Posteriormente, en 1981, Von Reyn et al establecieron en un artículo²⁸ también fundamental en la historia de la EI, los criterios diagnósticos más difundidos y ampliamente utilizados hasta nuestros días, si bien basados en los conceptos ya marcados por los autores anteriormente mencionados.

Durante el final de los años 70 y la década de los 80 la evolución de la EI ha continuado en muchos y variados aspectos de los que podemos resaltar someramente los siguientes:

1) Etiología: *S. viridans* no goza ya de la supremacía de antaño y comparte su puesto con los cada vez más frecuentes cocos gram positivos, especialmente *S. aureus*²⁷⁻³⁰ y *S. epidermidis*³¹⁻³³, que incluso en las series más recientes ocupan el primer lugar en frecuencia³⁴⁻³⁶. *Enterococcus faecalis* ocupa la tercera plaza en la mayoría de las series^{17,27-29,37} con una frecuencia que varía alrededor del 5-20% y los bacilos gramnegativos suponen en conjunto cifras de alrededor del 5%. No hay que olvidar tampoco a la *Coxiella burnetii*, que en algunas series³⁸ alcanza hasta el 3% de todas las EI, siendo la primera causa de las EI con hemocultivo negativo. Hay que decir también que en el día de hoy, gracias a lo avanzado de las técnicas de diagnóstico se han descrito innumerables patógenos como causantes de EI, si bien con una frecuencia testimonial³⁹⁻⁴⁷.

2) Datos demográficos: la edad media de los enfermos con EI experimentó un aumento franco desde el inicio de la era antibiótica^{4,48} y hoy se encuentra entre los 50-60 años en la mayoría de las series^{27-30,36,49-51}. Esto ha sido debido a la disminución de la enfermedad reumática que incidía en un sector de la población que rondaba los 40 años, así como al aumento de la patología valvular degenerativa con las mayores expectativas de vida de la población y, también, a las manipulaciones diagnósticas que cada día más frecuentemente se realizan en pacientes de edad avanzada. En ancianos la EI se ha asociado al uso de catéteres intravenosos como consecuencia de los períodos prolongados de hospitalización que esta población experimenta a menudo. De ello deriva que en varias series sea *S. aureus* el patógeno más frecuentemente implicado, con superior mortalidad que en la población más joven^{27-30,36,49-52}. Sin embargo, el gran aumento de los casos de EI en pacientes adictos a drogas de uso parenteral (ADVP), generalmente jóvenes, ha recortado de alguna manera esta tendencia mantenida al alza. En cambio, la relación hombre/mujer se mantiene en torno a 1,5-2/1 en la mayoría de los estudios publicados^{27-30,36,49-51}.

3) Cardiopatía predisponente: Se ha confirmado la disminución de la enfermedad reumática como cardiopatía subyacente, aumentando las enfermedades congénitas y degenerativas así como el prolapso mitral⁵³. Por otra parte, el impresionante auge de la cirugía cardíaca ha supuesto la

aparición en escena, cada vez con mayor preponderancia, de la endocarditis sobre válvula protésica (EVP)⁵⁴⁻⁵⁶, generalmente producida por *S. epidermidis*⁵⁷, lo que justifica en parte el crecimiento en la incidencia de este germen como patógeno productor de EI.

4) Maniobras de riesgo: las cada vez más sofisticadas e invasivas técnicas de diagnóstico y tratamiento han motivado bacteriemias por gérmenes hasta entonces poco habituales⁵⁸⁻⁶⁰. Así, no son raras la EI producidas por *Streptococcus bovis* tras instrumentaciones en colon ni las EI por *Enterococcus* spp. tras manipulaciones genitourinarias⁶¹. Asimismo, el masivo uso de catéteres de infusión endovenosa durante las hospitalizaciones y el auge de la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) han motivado un crecimiento espectacular de las EI por *S. aureus*, responsable de un cuadro séptico a menudo mortal^{34,62}. Por último, el uso de nutrición parenteral, los tratamientos antimicrobianos de amplio espectro y el uso de terapias inmunosupresoras así como la propia cirugía cardíaca, han motivado en gran parte casos de EI por hongos (*Candida* spp. y *Aspergillus* spp.) de difícil manejo y resolución^{55,63,64}. No es de extrañar por tanto, que haya aumentado de manera considerable la frecuencia de EI de origen nosocomial, que en algunas series alcanza porcentajes del 14% del total de EI⁶⁵.

5) Localización valvular: en los últimos años hemos

asistido al impresionante avance de una entidad casi desconocida hasta la década de los 60: la endocarditis infecciosa derecha (EID)^{66,67}, en la que el daño valvular incide sobre la válvula tricúspide y, en ocasiones, la válvula pulmonar. Su origen está directamente vinculado a la adicción a drogas de uso parenteral así como a instrumentaciones vasculares y colocación de electroestimuladores endocavitarios⁶⁸. Causada en el 80-90% de las ocasiones por *S. aureus*, su presentación clínica y manejo terapéutico difiere de la EI clásica (que afecta a estructuras cardíacas del lado izquierdo), por lo ha supuesto el enfrentarnos a un proceso prácticamente nuevo.

6) Diagnóstico: la capacidad de diagnóstico de la endocarditis se ha visto incrementada de manera extraordinaria con el desarrollo de la ecocardiografía, especialmente en modo 2-D^{69,70}. Tan grande ha sido su influencia, incluso con repercusiones en el manejo clínico, que recientemente ha motivado a Durack et al⁷¹ a proponer cambios en los criterios diagnósticos clásicos de Von Reyn, que no contemplaban los hallazgos de esta técnica, aún no disponible en todos los centros en aquella época. Los nuevos perfeccionamientos como el Doppler color y la técnica transesofágica^{72,73} han supuesto además un extraordinario avance en el diagnóstico precoz de la temida y siempre complicada endocarditis sobre válvula protésica.

7) Tratamiento: tras las primeras curaciones obtenidas con penicilina, empezaron a describirse pocos años más tarde, las secuelas tardías del proceso motivadas por la insuficiencia valvular residual, que acarrea la muerte en un número considerable de casos. La cirugía cardíaca y los implantes valvulares ha venido a resolver estas dificultades e incluso ha mejorado en gran medida el pronóstico de la EI al poder intervenir de manera inicial en aquellos casos asociados a un rápido deterioro valvular que en otros tiempos tenían una mortalidad muy elevada⁷⁴. Paralelamente, un impresionante arsenal de nuevos antimicrobianos está hoy a disposición del clínico, lo cual ha permitido optar por pautas terapéuticas más eficaces para combatir el desarrollo de la resistencia antimicrobiana de los gérmenes, obteniendo también ventajas en cuanto a la duración (pautas cortas) y la vía de administración (endovenosa, intramuscular e incluso oral).

Todo ello conforma un proceso en continuo cambio, con multitud de aspectos por resolver y que todavía en nuestros días está gravado con una importante mortalidad (20-40%) y graves secuelas, lo cual hace no desfallecer en el intento de una mayor comprensión, un más rápido reconocimiento y un mejor abordaje terapéutico desde múltiples disciplinas (internistas, infectólogos, microbiólogos, cardiólogos, cirujanos...).

3. PATOGENIA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA.

La patogenia de la endocarditis infecciosa es un proceso complejo que requiere al menos tres elementos fundamentales que van a producirse secuencialmente en el desarrollo del proceso:

1) Preparación de las válvulas cardíacas para la colonización bacteriana con depósito de fibrina y plaquetas sobre tejido endotelial previamente dañado. Este proceso se conoce también como la formación de la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB).

2) Adherencia de microorganismos circulantes liberados de su foco de origen, al tejido valvular ya preparado anteriormente.

3) Colonización, formación y evolución de la vegetación infectada.

Vamos a describir ahora con más detalle cada uno de estos pasos, pero antes conviene decir que gran parte de nuestros conocimientos sobre el tema han surgido de meticolosos estudios de tipo histológico y microbiológico realizados en los últimos 15 años sobre modelos experimentales⁷⁵⁻⁷⁷ en animales (rata y conejo, fundamentalmente). Por ello es inevitable que hagamos constantemente referencias a estos modelos, con las precauciones que deben tenerse lógicamen-

te, al intentar extrapolar todos estos datos al ser humano.

3.1 FORMACION DE LA ENDOCARDITIS TROMBOTICA NO BACTERIANA

Las primeras teorías sobre el desarrollo de la endocarditis propusieron que la infección endocárdica era debida al atrapamiento de embolismos sépticos en los capilares de las valvas⁷⁸. Posteriores estudios anatómicos mostraron que el tejido valvular es avascular, haciendo inviable esta hipótesis. Otros trabajos han demostrado de manera concluyente que la infección del endocardio se produce tras la adherencia de los microorganismos a la superficie valvular⁷⁹. Sin embargo, la bacteriemia por sí sola no es suficiente para iniciar la infección endocárdica. La inyección intravenosa de inóculos elevados de bacterias a conejos no produce generalmente endocarditis⁸⁰ y, en la clínica humana, la endocarditis es rara en pacientes con bacteriemias frecuentes, como los inmunodeprimidos. Por tanto, la superficie endocárdica debe ser modificada para predisponerla a la colonización por parte de los microorganismos circulantes. Este hecho fue reconocido por primera vez por Grant et al⁸¹, quienes examinando cuidadosamente la superficie de las valvas de pacientes con enfermedad reumática, descubrieron que con frecuencia, y en contraste con las personas normales, sobre la superficie lineal de cierre de las valvas se disponían pequeños trombos formados por plaquetas y fibrina. Más aún, los trombos se disponían con mayor frecuencia en las válvulas mitral y aórtica, que

eran los sitios más comunes para el desarrollo de la infección endocárdica. Estos autores concluyeron que la formación de trombos microscópicos en el endocardio (que formarían la denominada desde entonces endocarditis trombótica no bacteriana), constituía un requisito necesario para el posterior desarrollo de la endocarditis bacteriana o infecciosa. Estudios posteriores en conejos han confirmado que la endocarditis trombótica no bacteriana sirve como nido para la iniciación de la infección endocárdica. En animales con endocarditis trombótica no bacteriana, la bacteriemia producida por un inóculo suficiente de estreptococos o estafilococos produce casi en el 100% de casos endocarditis infecciosa⁸².

El endotelio valvular normal no es en absoluto trombogénico⁸³. La formación de la endocarditis trombótica no bacteriana requiere la alteración del endotelio valvular lo cual puede llevarse a cabo mediante varios mecanismos. La exposición al frío, la altitud y el stress pueden producir la experimentalmente⁸⁴, y también se ha visto en necropsias de pacientes sometidos a importante stress, tales como enfermos con sepsis aguda o quemados⁸⁵. Asimismo, en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico se ha relacionado con el depósito de inmunocomplejos sobre el endocardio valvular o con el estado de hipercoagulabilidad asociado⁸⁶. Por último, en enfermedades crónicas debilitantes y, especialmente en pacientes con neoplasias, se ha visto una alta incidencia de endocarditis trombótica no bacteriana

cuya patogénesis es, cuanto menos, oscura⁸⁷⁻⁹⁰.

Sin embargo, la manipulación experimental mejor conocida y capaz de producir siempre endocarditis trombótica no bacteriana es el trauma endotelial. La colocación de un catéter estéril de polietileno a través de la válvula aórtica o tricúspide de conejos induce rápidamente la formación de este proceso^{79,80}. Presumiblemente, el trauma endotelial producido por el catéter expone la membrana basal subyacente, estructura que se sabe es una potente estimuladora del depósito de plaquetas. El trauma también expone el estroma de la válvula que podría actuar como activador del proceso de la coagulación. Clínicamente, el trauma endotelial es probablemente el mecanismo patogénico más común en la inducción de la endocarditis trombótica no bacteriana. En pacientes con enfermedad reumática cardíaca, por ejemplo, el daño del endotelio ocurre directamente a través del depósito de inmunocomplejos o como consecuencia de las anormalidades en el flujo debidas a la deformación de las estructuras valvulares. Tres características hemodinámicas han sido implicadas como predisponentes al trauma endotelial: flujo sanguíneo regurgitante, la presencia de gradientes de alta presión y orificios estrechos⁹¹. Las lesiones que cumplen estos criterios, tales como la estenosis aórtica o los defectos del septo ventricular, producen un flujo sanguíneo no laminar y turbulento que produce trauma endotelial y, clínicamente, se asocian con una alta incidencia de endocarditis bacte-

riana. Por contra, anormalidades estructurales que carecen de estas características, como el defecto del tabique auricular por ostium secundum, no predisponen a endocarditis. Las lesiones, como consecuencia de este mecanismo, se localizan frontalmente al chorro procedente de la zona de alta presión, y en la zona inmediatamente lateral de la cámara de baja presión por efecto Venturi⁹².

3.2 BACTERIEMIA Y ADHERENCIA

Con la formación de la endocarditis trombótica no bacteriana, la superficie valvular está predispuesta para la colonización bacteriana. Sin embargo, no todos los organismos parecen capaces de producir infección del endocardio. La bacteriemia es frecuente durante manipulaciones rutinarias de la mucosa oral⁹³ (por ej. tras un cepillado de dientes) o ciertas intervenciones médicas: extracciones dentales, tonsilectomía o una simple sigmoidoscopia. En hemocultivos tomados durante estas manipulaciones crecen habitualmente microorganismos tales como *Actinomyces viscosus*, difteroides o bacterias entéricas. Sin embargo, estos organismos excepcionalmente causan endocarditis; bacterias que producen endocarditis como *Streptococcus* grupo viridans sólo se aíslan en un tercio de estas ocasiones. Por ello, parece que ciertos microorganismos poseen tener propiedades especiales que les permiten colonizar con facilidad la superficie valvular.

Uno de los determinantes de la patogenicidad entre los microorganismos circulantes en sangre es la diferente susceptibilidad al poder bactericida del complemento sérico. Algunos estudios han encontrado una más alta resistencia sérica (definida como la capacidad de un microorganismo para resistir *in vitro* la lisis por el complemento) entre gérmenes gramnegativos aislados en hemocultivos, que en aquellos aislados de diferentes sitios de infección⁹⁴. Cuando conejos con endocarditis trombótica no bacteriana son infectados por bacilos aerobios gramnegativos como *Escherichia coli*, la endocarditis es mucho más frecuente si la inoculación se realiza con una cepa con alta resistencia sérica. Asimismo la inoculación de cepas con baja resistencia sérica a conejos homocigotos con deficiencia para C6 produce con alta frecuencia endocarditis⁹⁵. Parece, por tanto, que el complemento es uno de los mecanismos de defensa del huésped que protege contra la endocarditis, y que las cepas resistentes a estas propiedades del suero están más capacitadas para sobrevivir durante la fase de bacteriemia, por lo que producirían con mayor probabilidad colonización del endocardio.

Además del complemento, las bacterias circulantes deben eludir la acción de las inmunoglobulinas. A pesar de unos primeros estudios contradictorios, los más recientes trabajos han demostrado que anticuerpos preformados pueden reducir la incidencia de endocarditis en conejos con endocarditis trombótica no bacteriana infectados con cepas

de *Streptococcus* grupo viridans y *Streptococcus pneumoniae*^{96,97}. La inmunización podría ser protectora mediante más de un mecanismo; en conejos infectados con *Streptococcus viridans*, los anticuerpos pueden bloquear la adherencia de las bacterias a la endocarditis trombótica no bacteriana. Para las cepas de neumococo, en cambio, la adherencia no parece estar modificada por anticuerpos preformados, pero la inmunización produce un más rápido aclaramiento de los gérmenes del torrente sanguíneo.

Un tercer factor que puede influenciar la capacidad de un microorganismo para sobrevivir en la circulación es su interacción con las plaquetas. *Staphylococcus aureus* es un germen que se diferencia por su capacidad de inducir la agregación plaquetaria in vitro. Así, cuando diversas cepas son inoculadas a conejos, aquellas que tienen capacidad para agregar plaquetas son aclaradas más rápidamente de la sangre y son necesarios grandes inóculos de estas cepas para producir endocarditis^{98,99}. Parece pues que las plaquetas pueden servir como una primera barrera para evitar la colonización endocárdica a través de su mecanismo de agregación, el cual facilitaría el aclaramiento de los gérmenes.

Además de los factores ambientales y de aquellos dependientes de las defensas del huésped ya señalados, para que se inicie la infección endocárdica es necesario que el microorganismo circulante se adhiera a la superficie

valvular. El papel de la adherencia fue demostrado por primera vez por Gould et al¹⁰⁰, que mostraron como cepas de bacterias asociadas a endocarditis se adherían más rápidamente *in vitro* a secciones de aorta humana que otras cepas bacterianas que difícilmente producían endocarditis. La adhesión de las bacterias a la superficie valvular es un complejo fenómeno que puede suceder a través de varios factores. El mecanismo mejor estudiado que promueve la adherencia a la endocarditis trombótica no bacteriana es la síntesis bacteriana de polisacáridos extracelulares, como el dextrano. Desde hace años se sabía que, aunque la inmensa mayoría de las cepas de *Streptococcus* grupo viridans aisladas en los hemocultivos no sintetizaban dextrano, más del 50% de cepas asociadas a endocarditis eran productoras de dextrano¹⁰¹. El papel del dextrano en la mediación de la adherencia bacteriana a las válvulas cardíacas fue delimitado por dos grupos de investigadores. Sheld et al¹⁰² demostraron que la adherencia de las cepas de *Streptococcus* spp *in vitro* a una matriz de plaquetas y fibrina (simulando la placa de endocarditis trombótica no bacteriana) era directamente proporcional a la producción de dextrano. La cantidad de dextrano producida en los cultivos está correlacionada con la capacidad de un organismo para producir endocarditis infecciosa en conejos, tras la producción de una endocarditis trombótica no bacteriana mediante la colocación de un catéter a través de la válvula aórtica. Así, por ejemplo, cuando 10^7 microorganismos de una cepa productora de dextrano se inoculan a un

grupo de animales, más del 70% será infectado. Por contra, un inóculo similar de cepas no productoras de dextrano solo produce infección en el 26% de los individuos. Esta diferencia puede ser abolida mediante la preincubación de la cepa productora de dextrano en un medio con dextranasa (alfa 1-6 glucano hidrolasa). Ramirez-Ronda¹⁰³ examinó la adherencia *in vitro* de cepas de *Streptococcus* spp a válvulas dañadas de perros, encontrando que las cepas productoras de dextrano eran mucho más adherentes. Un pretratamiento con dextranasa reducía drásticamente esta adherencia. Un dato interesante encontrado por estos investigadores fue que la adherencia a válvulas normales (sin endocarditis trombótica no bacteriana) era muy baja, tanto en cepas productoras como en no productoras de dextrano.

Aunque la producción de dextrano puede mediar la adhesión de algunas bacterias a la superficie endocárdica, otros mecanismos de adherencia deben de estar implicados. Algunos estudios han mostrado que la unión *in vitro* de *S. aureus*, *Streptococcus* del grupo A y *S. grupo viridans* a las células endoteliales está aumentada por la presencia de fibronectina, una glicoproteína del plasma que también es un componente de las membrana de las células de los mamíferos^{104,-}¹⁰⁵, por lo que se piensa que esta substancia podría mediar la unión de estos microorganismos a la endocarditis trombótica no bacteriana. Técnicas de inmunofluorescencia han mostrado la presencia de fibronectina en la superficie

de válvulas dañadas de conejos, pero no en válvulas normales. La fibronectina podría ser ligada mediante los ácidos lipoteicoicos a la superficie de ciertas bacterias: la preincubación de cepas de *Streptococcus pyogenes* con ácidos lipoteicoicos bloquea la captación de fibronectina (al unirse los ácidos a ella, pero no al germen), y a su vez, los anticuerpos frente a estos componentes se ha visto que inhibe la adherencia in vitro de *Streptococcus sanguis* a las células endoteliales y a la endocarditis trombótica no bacteriana^{106,107}.

3.3. FORMACION Y EVOLUCION DE LA VEGETACION INFECTADA

Una vez que la superficie valvular ha sido colonizada, la formación de la vegetación infectada progresa a través de una serie de complejos pasos interconectados entre sí. Secciones de válvulas cardíacas de conejos con endocarditis trombótica no bacteriana preexistente, obtenidas a los 30 minutos de una inyección intravenosa de 10^{10} colonias de *S. sanguis* han mostrado que la bacteria estaba ya presente en la superficie valvular¹⁰⁸. Un número variable de monocitos y granulocitos están también presentes. En el tiempo comprendido entre 3 y 6 horas después de la infección, pueden ya observarse colonias bacterianas en la superficie valvular, lo cual indica que se está produciendo replicación de microorganismos. Estas colonias están a menudo dispuestas sobre un lecho de fibrina y plaquetas. A las 24 horas, la vegetación ha incrementado su tamaño y comienza

a tener una apariencia organizada. Densas colonias de microorganismos se disponen entonces emparedadas entre bandas de plaquetas y fibrina, en una estructura laminar de varias capas formadas por la sucesiva aposición de fibrina y plaquetas y posteriormente microorganismos, para volver de nuevo a empezar. Esta disposición permite el crecimiento progresivo de la vegetación, si bien los mecanismos exactos que permiten este proceso son intrincados y no totalmente comprendidos.

Como se ha mencionado antes, la fibrina es uno de los componentes mayores de la vegetación. La activación de la cascada de la coagulación puede ocurrir por más de una vía. Al menos un microorganismo, *S. aureus*, es capaz de producir la activación de la trombina mediante la síntesis de una coagulasa que activa la protrombina. La mayoría de las bacterias, sin embargo, carecen de actividad procoagulante directa. Drake et al¹⁰⁹ demostraron que las bacterias que se adhieren a la superficie valvular estimulan la expresión, por parte del tejido subyacente, de un factor tisular con capacidad de activar la coagulación por la vía extrínseca: la tromboplastina tisular. Se sabe que las válvulas de conejos infectadas por cepas de *Enterococcus* producen mucha más tromboplastina tisular que aquellas que son normales o que solo tienen una endocarditis trombótica no bacteriana. Así pues, las bacterias por sí solas generalmente no tienen actividad directa procoagulante, pero los mecanismos a través de los cuales inducen en las células

del huésped (endoteliales o del estroma) esta actividad, están en investigación.

Otra fuente posible de activación del proceso de la coagulación durante la fase de formación de la vegetación es el monocito. Los monocitos que han ingerido *Staphylococcus epidermidis* o *Streptococcus sanguis* producen tromboplastina tisular in vitro, y la síntesis de este factor tisular se ha visto que es directamente proporcional a la cantidad de microorganismos ingeridos¹¹⁰. Factores del sistema del complemento (C3b) e inmunoglobulinas (IgG) pueden también aumentar la producción de tromboplastina por parte del monocito¹¹¹. Sin embargo, aunque la producción de tromboplastina por el monocito puede contribuir al crecimiento de la vegetación, éstas células no siempre están presentes en las vegetaciones tempranas y, antes de transcurridas 24 horas después de la infección, los monocitos raramente están presentes¹⁰⁸. Más aún, la producción de monocitopenia en conejos con endocarditis mediante la administración de un citostático (VP 16-213) no altera la morfología de la vegetación. Por tanto, no parece que la acción del monocito sea fundamental y debe haber otros procesos más determinantes.

Otros componentes de la vegetación son las plaquetas, potentes inductores y aceleradores de la coagulación. Las plaquetas aumentan la adhesión de *S. sanguis* y *Candida albicans* a matrices artificiales de fibrina¹⁰⁵. Además,

algunas bacterias, incluyendo algunas cepas de *Streptococcus* y *Staphylococcus* pueden inducir la agregación de plaquetas in vitro¹¹²⁻¹¹⁴. Posiblemente esto suceda por la unión de las bacterias a las plaquetas, ya que se ha visto que las plaquetas lavadas son agregadas por algunas bacterias. Presumiblemente, las bacterias que están sobre la superficie valvular pueden activar directamente la agregación plaquetaria, produciendo su deposición. Sin embargo, la contribución relativa de la agregación directa de las plaquetas comparada con la agregación inducida por la fibrina es desconocida.

En modelos animales de endocarditis, los títulos de bacterias en la vegetación comienzan a incrementarse a partir de las 6 horas de la infección, posiblemente como resultado de la sucesiva aposición de bacterias circulantes, así como a la replicación bacteriana. Sin embargo, hay que tener presente que los resultados de estos estudios no son directamente aplicables a la infección en humanos. En la mayoría de los experimentos, la superficie valvular ha sido fuertemente traumatizada antes de la infección, y generalmente, los catéteres se mantienen insertados durante todo el tiempo del estudio, produciendo un constante trauma endotelial y sirviendo también como nido para la infección. Es muy probable por tanto que la inmensa mayoría de pacientes humanos afectados por una endocarditis no tengan una lesión valvular preexistente de tamaño importancia. Además, los animales son infectados por inóculos bacteria-

nos muy elevados (10^7 - 10^{10} unidades formadoras de colonias), muy difíciles de observar en una bacteriemia humana. Drake y Sande¹¹⁵ examinaron el curso de la endocarditis experimental por *S. aureus* induciendo un mínimo trauma valvular e inyectando un inóculo pequeño (10^4 unidades formadoras de colonias), retirando el catéter tras la inoculación. El resultado fue una endocarditis indolente, con un período de latencia entre 1 y 3 días durante el cual los animales estaban afebriles. Los hemocultivos solo eran positivos intermitentemente y los títulos en la vegetación eran bajos (10^4 unidades formadoras de colonias/gramo de tejido). Después de este período silente, algunos animales entraban en una fase acelerada de enfermedad, con fiebre alta y elevados niveles de bacteriemia, muriendo a continuación en un plazo breve. Las vegetaciones de estos animales tenían uniformemente niveles altos de bacterias (10^8 unidades formadoras de colonias/g). Sin embargo, algunos animales no desarrollaron endocarditis, obteniéndose vegetaciones estériles a los 7 días de la infección, lo cual indicaba la capacidad del huésped para curarse. Estos resultados sugieren que la simple colonización de la válvula aórtica no garantiza siempre el desarrollo de endocarditis ya que la infección puede ser abortada en ciertas condiciones. Este fenómeno ha sido bien documentado mediante la endocarditis experimental en la válvula tricúspide, en la que la esterilización espontánea de la vegetación es un hallazgo frecuente¹¹⁶. Los factores que operan para abolir la infección endocárdica no son conoci-

dos suficientemente, pero sabemos que influyen tanto el tipo de microorganismo, como el sitio de infección (válvulas izquierdas o derechas). Las bacterias pobremente adheridas a la superficie valvular podrían ser removidas por turbulencias hemodinámicas antes de que pudieran producir suficiente actividad procoagulante como para ser englobadas por la fibrina.

El complemento, como vimos anteriormente, también podría desempeñar una función importante en la erradicación de las bacterias de la vegetación, además de su conocido poder bactericida en sangre.

El papel de los leucocitos en la patogénesis de la endocarditis es controvertido, en parte porque los resultados experimentales han variado según el modelo de infección. Más aún, estudios histológicos sobre válvulas infectadas han mostrado concentraciones variables de leucocitos. Sin embargo, ciertos datos indican que los leucocitos son capaces de modular el curso de la endocarditis. En conejos con infección por cepas de *Streptococcus* sobre la válvula tricúspide, la retirada del catéter generalmente conduce a la curación espontánea en 4 días. Sin embargo, en conejos tratados con dexametasona, antes o después de la inoculación, la infección endocárdica persistía, con títulos bacterianos superiores a 10^7 unidades formadoras de colonias/g¹¹⁶. Se han realizado asimismo varios intentos para intentar definir la función de los leucocitos mediante la

inducción de granulocitopenia con mostazas nitrogenadas, lo cual permitió reducir el inóculo necesario de *E. coli* y *S. epidermidis*, no siendo efectivo en cambio para *S. sanguis*¹¹⁷⁻¹²⁰. Sin embargo, en las tres ocasiones, los conejos neutropénicos tuvieron una enfermedad mucho más agresiva, con altos niveles de bacteriemia (que no fue debida a la falta de aclaramiento de gérmenes del torrente sanguíneo), y grandes concentraciones de bacterias en las vegetaciones, en comparación con conejos normales. Los leucocitos, por tanto, podrían actuar a nivel local, inhibiendo el crecimiento bacteriano en la vegetación con lo que el curso del proceso no sería tan fulminante. Ahora bien, el tipo de leucocitos encargado de mitigar la infección endocárdica parece variar con el tipo de microorganismo. Así, en la mayoría de estudios parece que son los polimorfonucleares los que tienen mayor importancia en el control del proceso si bien, en el caso de *S. epidermidis*, los monocitos también parecen actuar^{108,110}.

Como puede verse, numerosos interrogantes quedan por despejar. Las investigaciones futuras irán resolviendo algunas de estas cuestiones y, probablemente, aporten bases teóricas que se traducirán más tarde en mejoras terapéuticas.

4. ETIOLOGIA Y TIPOS

Hay muchas maneras de clasificar a la EI. Podemos hacerlo por el tipo de asentamiento (sobre válvula nativa o sobre válvula protésica), por su localización (válvula aórtica, mitral, tricúspide ó pulmonar), por la evolución clínica (aguda, subaguda, crónica) o por el germen responsable (*S. grupo viridans, S. aureus, S. epidermidis...*). Generalmente suele hacerse sobre los dos primeros supuestos (tipo de asentamiento y localización) que van a determinar la clínica del proceso. El germen responsable suele luego determinar el modo de evolución en el tiempo (aguda, subaguda, crónica). Podemos distinguir pues los siguientes tipos:

4.1. ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA (EII)

Es aquella que localiza sobre las válvulas mitral o/y aórtica o sobre el endocardio mural de las cavidades izquierdas. Dependiendo del tipo de asentamiento podemos dividirla en:

4.1.1. EII sobre VALVULA NATIVA.

Está producida en los dos tercios de las ocasiones por *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*^{3,27-30,35,36,-49-51}. Dependiendo de su evolución pueden contemplarse tres subtipos, aunque no todos los autores hacen expresamente

esta distinción:

4.1.1.1. EII nativa de curso subagudo.

Es la EI "clásica" descrita por Osler¹¹. Producida por *Streptococcus* grupo viridans en su inmensa mayoría, su curso es al principio silente, generalmente superior a dos semanas (a veces dos y tres meses), con fiebre no muy alta e incluso períodos afebriles. La instauración de insuficiencia cardíaca es progresiva pero lenta y su mortalidad baja en general.

4.1.1.2. EII nativa de curso agudo.

Está producida por gérmenes muy virulentos como *Staphylococcus aureus* (el más frecuente con gran diferencia sobre los demás), *Streptococcus pyogens*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* ó *Candida albicans*. Su curso es muy rápido (inferior a dos semanas) y a menudo fulminante, con signos evidentes de sepsis a nivel de todo el organismo (embolismos renales sépticos, meningitis, artritis, abscesos esplénicos...) y desarrollo rápido de insuficiencia cardíaca. Su mortalidad es por tanto mucho más elevada.

4.1.1.3. EII crónica.

Es la EI por *Coxiella burnetii* o fiebre Q crónica. Descrita

en la década de los 60¹⁸⁻²³, supone hoy hasta el 3% de todas las EI³⁸. Su curso es peculiarmente lento, a veces incluso de años¹²¹⁻¹²⁵. Por lo insidioso de su evolución y la negatividad de los hemocultivos, su diagnóstico es tardío en la mayoría de las ocasiones¹²⁶. La serología es la pieza clave para valorar la evolución¹²⁷. Si bien no es un proceso fulminante, su tratamiento es largo y en ocasiones descorazonador¹²⁸, con múltiples recidivas¹²¹, por lo que el porcentaje de intervenciones para reposición valvular es alto y, por tanto, su pronóstico comprometido.

4.1.2. EII sobre VALVULA PROTESICA.

Supone una de las más graves complicaciones que pueden ocurrir en un paciente portador de una prótesis valvular. Globalmente su incidencia se cifra entre el 1 y el 10% de todas las prótesis valvulares implantadas dependiendo de las distintas series¹²⁹⁻¹³². Hoy día la tasa de infección ha descendido, cifrándose alrededor del 2-5% de todas las prótesis valvulares implantadas pero su incidencia global en el total de las EI está ascendiendo, debido al número cada vez mayor de intervenciones valvulares. Su mortalidad es muy elevada (10-50%), dependiendo del tipo de microorganismo responsable y del momento de aparición de la enfermedad con respecto al recambio valvular. Podemos distinguir 2 subtipos:

4.1.2.1. EI Protésica Precoz (EVPP).

Es la que se produce como consecuencia de la contaminación del material valvular en el acto quirúrgico (contaminación del aparato de circulación extracorpórea, manos del cirujano, contaminación del lecho quirúrgico por gérmenes procedentes de la piel, etc) o en el postoperatorio inmediato (infección de la herida operatoria, catéteres, drenajes, etc). El germen más frecuente sin duda *S. epidermidis*, responsable según las diversas series del 30 al 70% de los casos^{57,129-133}, seguido por *S. aureus*, gérmenes gramnegativos y hongos. Clásicamente se considera que una endocarditis protésica es precoz cuando su diagnóstico se establece antes de dos meses posteriores a la intervención, ya que la contaminación se ha producido, como hemos dicho antes, en el acto quirúrgico o en el postoperatorio inmediato y aunque su curso puede ser subagudo, pasados estos dos meses la probabilidad de que la prótesis esté infectada desciende drásticamente¹³². Sin embargo, en la infección por *S. epidermidis* este tiempo quizás debería ampliarse, ya que se ha visto que las endocarditis protésicas por este germen aparecidas en los primeros 18 meses tras la cirugía cardíaca corresponden en su inmensa mayoría a cepas multiresistentes, semejantes a casos de endocarditis sobre válvula nativa en pacientes previamente hospitalizados¹³⁴. Por ello algunos autores proponen prorrogar el plazo hasta 6 meses o incluso un año para considerar la endocarditis como precoz. Su mortalidad es alta (40-60%),

con desarrollo frecuente de insuficiencia cardíaca, que obliga casi siempre la sustitución valvular.

4.1.2.2. E.I. Protésica Tardía (EVPT).

Se define clásicamente como aquella que sucede una vez transcurridos dos meses tras la intervención quirúrgica, si bien este período podría ampliarse, al menos en el caso de *S. epidermidis*, como hemos visto antes. Conceptualmente, se produce por la infección de la válvula protésica a partir de un foco bacteriémico alejado y no por contaminación en el acto quirúrgico. Teniendo en cuenta esto, no es de extrañar que su etiología se aproxime más a la endocarditis sobre válvula nativa, siendo producida por gérmenes frecuentemente responsables de bacteriemias en la comunidad. *Streptococcus* grupo viridans es, por tanto, el principal responsable, seguido de *S. aureus* y *S. epidermidis*. Otros gérmenes menos frecuentes son *E. faecalis*, gramnegativos y hongos^{57,129-133}. La mortalidad de este tipo de endocarditis protésica es mucho menor (alrededor del 20%) y si el germen responsable es *S.* grupo viridans, puede obtenerse la curación del proceso sin necesidad de tratamiento quirúrgico, siempre que el tratamiento médico se inicie prontamente.

4.2. ENDOCARDITIS INFECCIOSA DERECHA (EID)

Es aquella que asienta sobre las válvulas tricúspide o/y

pulmonar o bien sobre el endocardio mural de las cámaras derechas. Su frecuencia se ha incrementado extraordinariamente debido al cada vez mayor número de pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), grupo de población que representa casi el 90% de los casos de este tipo de endocarditis^{135,136}. La endocarditis es una complicación grave, a menudo mortal, de la adicción a drogas por vía parenteral¹³⁷⁻¹⁴³, siendo las válvulas derechas el lugar más frecuente de asiento. *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más comunmente implicado^{136-138,144-148} seguido por *Streptococcus* grupo viridans, *Staphylococcus epidermidis*, gramnegativos y hongos a mucha distancia. La razón de esta preponderancia parece hoy clara. Los cultivos de droga callejera y de los enseres utilizados por los heroinómanos, aunque han mostrado frecuentemente contaminación, rara vez han sido positivos para los gérmenes más frecuentemente implicados en endocarditis¹⁴⁹. Por otro lado, se ha visto que los ADVP son portadores de *S. aureus*, tanto en la piel como en las mucosas nasal y faríngea, con una frecuencia muy superior (33% versus 11%) a la de la población no adicta¹⁵⁰. Más aún, en el 100% de un grupo de heroinómanos con endocarditis estafilocócica se hallaron cepas de *S. aureus* con idéntico fago en los hemocultivos iniciales que en los cultivos concomitantes de piel, nariz y garganta¹⁵¹. Estos mismos autores también encontraron un aumento de portadores de estafilococos en otras personas sometidas a inyecciones repetidas, como es el caso de diabéticos insulino dependientes, hemodializados y pacientes

alérgicos que reciben inyecciones para desensibilización^{152,153}. Por tanto, la procedencia del estafilococo es del propio individuo, penetrando el germen desde la piel al torrente sanguíneo merced a las repetidas venopunciones que originarían una ruptura de la barrera mucosa, con la consiguiente colonización de las zonas adyacentes a la vena (microabscesos subcutáneos) y su posterior paso a ésta. En la mayoría de las ocasiones, y contrariamente a lo que sucede en la EII, las válvulas de estos pacientes son normales salvo por la existencia de la infección^{151,152}. Se piensa que la inyección continuada en el torrente sanguíneo de droga mezclada con múltiples impurezas (talco, quinina, lactosa...) que habitualmente se utilizan para adulterarla, podrían lesionar el endocardio favoreciendo la formación de una endocarditis trombótica no bacteriana, sobre la que posteriormente asentaría un germen con facilidad para ello, como es el *S. aureus*^{156,157}. Esta entidad ha sido también descrita en relación con accesos vasculares y marcapasos endocavitarios, cada vez más utilizados hoy día¹⁵⁵. Su pronóstico es mucho más benigno que la EII (10% de mortalidad) y generalmente no va a precisar cirugía cardíaca.

4.3. ENDOCARDITIS INFECCIOSA MIXTA.

Es aquella que afecta a válvulas izquierdas y derechas simultáneamente. Suele verse en pacientes ADVP con lesiones estructurales en corazón izquierdo, que además desarrollan una endocarditis derecha.

5. CLINICA Y COMPLICACIONES.

La clínica de la endocarditis infecciosa viene determinada por cuatro hechos fundamentales:

1. Estado séptico: motivado por la presencia de una estructura séptica (verruca endocárdica) en permanente contacto con el torrente sanguíneo, lo cual produce una suelta continua de gérmenes, como puede comprobarse mediante el alto porcentaje de positividad (cerca del 90%) de los hemocultivos. La fiebre alta es un hallazgo prácticamente constante en los casos de EI aguda, mientras que en las de curso subagudo puede ser inconstante, no siendo tan evidentes otros signos de sepsis (artromialgias, escalofríos, sudoración, cefalea con alteración del sensorio, quebranto del estado general...). Por ello, en todo paciente con antecedentes de valvulopatía, fiebre de duración prolongada (más de dos semanas) y ningún foco séptico evidente, debe descartarse siempre una endocarditis.

2. Fenómenos embólicos: están producidos por el desprendimiento de trozos de la verruca endocárdica, siendo pues más frecuentes en aquellas vegetaciones de gran tamaño y móviles¹⁵⁹. Son mucho más frecuentes en la fase activa de la enfermedad, cuando se está produciendo una continua aposición de agregados de fibrina y plaquetas así como bacterias, aunque también pueden producirse después de

haber curado el proceso⁷⁴. La incidencia de esta complicación varía, siendo del 5 al 25% en los casos de EII según las series clínicas, aunque pueden alcanzar hasta el 50% si tenemos en cuenta series necrópsicas¹⁶⁰. En la EID son muy frecuentes (80%) en territorio pulmonar. Desde el punto de vista clínico, la importancia del episodio embólico reside fundamentalmente en el territorio afecto, más que en el tamaño del émbolo. Pequeñas embolias cerebrales o coronarias pueden dar lugar a situaciones catastróficas, mientras que grandes embolias viscerales (por ejemplo en bazo) pueden ser asintomáticas.

3. Afectación cardíaca: la consecuencia más común de la endocarditis es la insuficiencia cardíaca, resultante del deterioro e incompetencia valvular producidos por la destrucción del tejido endocárdico en el proceso séptico. El soplo de regurgitación valvular es el signo que primero presagia esta eventualidad. Generalmente presente en la EII (más del 90% de los casos), puede faltar o ser muy tardío en la EID, debido a los más bajos gradientes de presión existentes en las cámaras derechas. La insuficiencia valvular aguda o subaguda conlleva un serio compromiso del estado hemodinámico, responsable en la mayoría de las ocasiones de la alta mortalidad de esta enfermedad. Otras consecuencias de la infección en el corazón son los abscesos y roturas miocárdicas, la existencia de trastornos de la conducción, la pericarditis purulenta e incluso el infarto de miocardio.

4. Fenómenos inmunológicos: la endocarditis infecciosa produce la estimulación de la inmunidad celular y humoral, como puede verse por la presencia de hipergammaglobulinemia, esplenomegalia homogénea, así como macrófagos en sangre periférica. Anticuerpos opsonizantes (IgG), aglutinantes (IgG, IgM), fijadores del complemento (IgG, IgM), crioglobulinas (IgG, IgM, IgA, C3, fibrinógeno) y macroglobulinas se han descrito en la endocarditis infecciosa^{161,-162}. Asimismo, inmunocomplejos circulantes con títulos elevados se encuentran en la casi práctica totalidad de los pacientes con EI¹⁶³ y la monitorización de sus títulos puede ser usada como guía para comprobar la evolución del proceso^{164,165} (conforme cura tienden a bajar). Los inmunocomplejos, con el complemento, se depositan en acúmulos subepiteliales a lo largo de la membrana basal glomerular y también en las válvulas cardíacas. Las inmunoglobulinas extraídas de estos depósitos han mostrado reacción cruzada frente a antígenos bacterianos y estos mismos antígenos se han visto en los inmunocomplejos circulantes. Aunque se piensa hoy que su misión es básicamente defensiva, mediante la interferencia de la adherencia bacteriana al endotelio valvular dañado, algunos pacientes con niveles altos de estos inmunocomplejos, pueden desarrollar afectación renal en forma de glomerulonefritis difusa, como la que presentan los pacientes con shunts ventriculoatriales infectados¹⁶⁶. También se han relacionado con estos inmunocomplejos las lesiones purpúricas que se ven con frecuencia en la EI, habiéndose visualizado mediante técnicas de inmunofluores-

cencia, depósitos de IgG, IgM y complemento en los vasos sanguíneos de la dermis¹⁶⁷. Los nódulos de Osler, en cambio, aunque histológicamente semejan una reacción aguda de Arthus y se pensó que eran un fenómeno inmunológico, hoy día sabemos que no son más que el resultado de embolismos sépticos en pequeños vasos, pudiendo obtenerse el germen responsable de la EI de su cultivo¹⁶⁸.

Estos cuatro hechos fundamentales van a determinar, como hemos dicho, la clínica del proceso y su evolución, que puede estar jalonada de complicaciones, que vamos a repasar someramente, dividiéndolas, con fines didácticos en cardíacas y extracardiácas:

5.1. COMPLICACIONES CARDIACAS:

5.1.1. Insuficiencia valvular: es la complicación más frecuente (40%), la principal causa de muerte y una de las indicaciones básicas de tratamiento quirúrgico^{74,169,170}. Puede ser progresiva, y relativamente bien tolerada durante un tiempo, o aguda, por perforación de la valva, dehiscencia de una prótesis o rotura de cuerdas tendinosas o músculo papilar, siendo en este caso necesario el tratamiento quirúrgico urgente, ya que la mortalidad en caso contrario es del 100%.

5.1.2. Abscesos perivalvulares y miocárdicos: son poco frecuentes pero graves, demostrándose en el 20% de las

necropsias. Son más frecuentes en la EI protésica^{160,171} si bien no son excepcionales en los casos de EI nativa por *S. aureus*^{172,173}. Se manifiestan clínicamente por persistencia de la fiebre y/o hemocultivos positivos, y algunos casos por la aparición de trastornos de la conducción (bloqueo auriculo-ventricular, bloqueo de rama), sobre todo en los casos de EI aórtica¹⁷⁴, por extensión local del proceso, que daña el sistema de conducción (**FIGURAS 1.1 y 1.2**). Estos abscesos pueden también dar lugar a trayectos fistulosos entre cavidades (comunicación interventricular, comunicación aorta-aurícula derecha, etc) o a pericardio, lo cual puede tener fatales consecuencias de no mediar una cirugía rápida. La persistencia de fiebre nueve días después de tratamiento antimicrobiano correcto, se ha relacionado con abscesos miocárdicos en el 50% de los casos en los que se obtuvo estudio anatomopatológico^{74,173}. Para confirmar la sospecha clínica es fundamental la realización de ecografía transesofágica y en ocasiones, la angiografía previa al tratamiento quirúrgico¹⁷⁴.

5.1.3. Infarto de miocardio: es una complicación poco frecuente, ocurriendo en el 3% de las EI¹⁶⁰. Se produce por embolización coronaria de fragmentos de la vegetación o más raramente, por trombosis de la arteria coronaria secundaria a la inflamación de su pared por un foco supurativo adyacente. Su manejo es similar a cualquier infarto agudo de miocardio sin EI.

5.1.4. Pericarditis purulenta: Está descrita hasta en un 8% de los casos de EI¹⁷⁵, generalmente cuando está producida por *S. aureus*. La llegada del germen al pericardio puede ser debida a bacteriemia o a extensión desde un absceso miocárdico o perivalvular, usualmente aórtico. Los síntomas clínicos son generalmente escasos, aunque suele auscultarse un roce pericárdico u objetivarse alteraciones electrocardiográficas sugestivas. Debe descartarse mediante ecografía (si bien debe diferenciarse del derrame pericárdico reactivo, que puede verse hasta en el 30% de las EI piógenas) y procederse al drenaje precoz, sin esperar al deterioro hemodinámico.

5.2. COMPLICACIONES EXTRACARDIACAS:

5.2.1. Alteraciones pulmonares. Ocurren en la EID, como consecuencia de los embolismos repetidos vertidos a la circulación pulmonar. Producen infartos múltiples que se manifiestan como imágenes nodulares en diversos segmentos pulmonares (más en la periferia de campos medios e inferiores), de carácter secuencial y con tendencia a la cavitación¹⁴⁴⁻¹⁴⁸. Estos infartos sépticos pueden abrirse a pleura originando neumotórax, neumohemotórax ó empiemas, de lenta resolución. Un riesgo asociado a embolismos pulmonares repetidos es el desarrollo de Síndrome del Distress Respiratorio del Adulto (SDRA) que posee una alta mortalidad¹⁷⁶. Asimismo, en EID micóticas el enorme tamaño de las verrugas puede causar la muerte en pocos minutos por

embolismo pulmonar masivo.

5.2.2. Alteraciones en SNC. Las más frecuentes (25-50% de las EII) son las embolizaciones de pequeños fragmentos de la vegetación en la bifurcación de arterias cerebrales¹⁷⁷⁻¹⁷⁸ (habitualmente ramas de la cerebral media) que dan origen a cuadros isquémicos súbitos, en ocasiones con transformación hemorrágica, sobre todo si el paciente es portador de prótesis y está anticoagulado¹⁷⁹⁻¹⁸³. La expresión clínica variará según el territorio afectado. En ocasiones, microembolismos sépticos producidos en el contexto de una endocarditis por germen virulento (*S. aureus*, por ejemplo) ocasionan una arteritis erosiva aguda, responsable de hemorragias parenquimatosas múltiples, sin evidencia histológica de aneurisma^{183,184}. Con menos frecuencia, los aneurismas formados en las ramas de las arterias cerebrales son los responsables del sangrado^{185,186}. Afortunadamente estas complicaciones (como todos los embolismos) disminuyen drásticamente al iniciar el tratamiento antimicrobiano, por lo que es fundamental un tratamiento precoz, ya que pueden empeorar en gran medida el pronóstico vital y suelen dejar secuelas permanentes¹⁸⁷⁻¹⁹⁰. La aparición de cefalea severa, alteración del estado de conciencia, transtornos en la visión ó déficits motores, nos debe motivar siempre a realizar una tomografía computarizada¹⁷⁷. Otra complicación no tan grave es la meningitis séptica, generalmente causada por gérmenes responsables de EI de curso agudo, como el *S. aureus* y más raro aún es

el absceso cerebral^{177,178}.

5.2.3. Alteraciones vasculares. Son los llamados aneurismas micóticos, producidos por la afección de las paredes de medianos y grandes vasos por tres mecanismos fundamentales: 1) embolización séptica a los *vasa vasorum* arteriales, 2) embolización intraluminal y extensión secundaria a la pared vascular y 3) afección por contigüidad. Suelen ser múltiples, dependiendo su gravedad de la localización, ya que su ruptura puede dar lugar a un sangrado de consecuencias catastróficas. Los vasos afectados con mayor frecuencia son la aorta, arterias cerebrales, arterias viscerales y arterias de los miembros¹⁶⁰. Por su localización, los aneurismas micóticos de las arterias cerebrales son los potencialmente más peligrosos, con una mortalidad global del 60-80%. Su diagnóstico puede sospecharse mediante la tomografía computarizada, si bien el diagnóstico de certeza lo aporta la arteriografía¹⁸⁵. No se conoce con seguridad el curso natural precoz del aneurisma pero parece prudente realizar tomografías computarizadas y angiografías seriadas cada siete a catorce días para seguir su evolución. Si el aneurisma aumenta de tamaño o sangra se deberá proceder a su intervención quirúrgica urgente. En caso contrario, es preferible no intervenir, realizando un tratamiento antimicrobiano prolongado, ya que no es infrecuente la resolución de estos aneurismas solo con tratamiento antimicrobiano¹⁹¹⁻¹⁹³. Esta pauta conservadora parece aún más adecuada cuando se trata de aneurismas múltiples, por

el problema quirúrgico que supone, o bien cuando los aneurismas son proximales a la primera bifurcación de la arteria afecta, lo cual supondría ligar vasos grandes, con las graves complicaciones neurológicas que de ello se derivarían. Los aneurismas intratorácicos e intraabdominales (arterias de bazo, tubo intestinal, riñón...) suelen ser clínicamente asintomáticos hasta que se produce su ruptura, que suele cursar con dolor local, hemorragia y signos de localización. La arteriografía es el método diagnóstico adecuado, con ligadura proximal y distal y resección del segmento afecto. Si esto no es posible por ser imprescindible mantener la circulación, la revascularización con injerto venoso autólogo es el procedimiento de elección. Si el injerto se realiza a través de áreas infectadas, el riesgo de sobreinfección es elevado y probablemente se deba instaurar tratamiento antimicrobiano por tiempo muy prolongado¹⁹⁴.

Los aneurismas de las arterias de las extremidades representan sólo el 6% del total y tienen, precisamente por su localización, un mejor pronóstico. Clínicamente, toda masa pulsátil en pacientes con EI o bacteriemia debe sugerir el diagnóstico. Cuando se presentan en las extremidades inferiores pueden ser confundidos con tromboflebitis, ya que la clínica inicial suele ser de dolor y tumefacción en el miembro, mientras que los signos clínicos más específicos, como la masa pulsátil y la disminución del pulso distal, pueden ser tardíos. Esta posibilidad debe tenerse

en cuenta ya que la anticoagulación, además de poco útil en esta complicación, es peligrosa.

5.2.4. Alteraciones mucocutáneas y oculares. Deben su importancia a su utilidad clínica para el diagnóstico. Son manifestaciones de la enfermedad, más que complicaciones y no requieran en general tratamiento específico. Las más frecuentes son: petequias cutaneomucosas, equimosis, lesiones purpúricas, hemorragias subungueales en astilla, manchas eritematosas de Janeway y nódulos de Osler. En el globo ocular es frecuente encontrar hemorragias conjuntivales y, explorando el fondo, manchas de Roth (embolismos en retina)^{1,3}.

En ocasiones los embolismos son de gran tamaño y pueden dar complicaciones locales, como la necrosis de la extremidad distal del dedo por un nódulo de Osler, o una endoftalmitis secundaria tras un embolismo en retina.

5.2.5. Alteraciones musculoesqueléticas. Las más graves son la osteomielitis, la artritis séptica y la piomiositis. Generalmente se asocian a EI aguda por *S. aureus*¹.

5.2.6. Alteraciones renales. Son debidas a tres mecanismos fisiopatológicos: infartos debidos a embolismos y necrosis isquémica consecuente, glomerulonefritis producidas por inmunocomplejos y abscesos resultantes de la colonización renal por los microorganismos circulantes¹⁶⁰. Los hallazgos clínicos más frecuentes en el momento del diagnóstico son

la microhematuria y los cilindros hemáticos. En ocasiones los infartos de cierto tamaño pueden dar dolor en el flanco afectado. La insuficiencia renal es debida, en general, a glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos más que a múltiples embolias^{166,195}. La incidencia de glomerulonefritis en la EI es del 22% aproximadamente, presentándose en un 8,5% como glomerulonefritis focal y en un 14% como difusa^{196,197}. Ocurre con una frecuencia similar en la EI de curso agudo como en la de curso no agudo, existiendo una mayor relación con el tipo de microorganismo implicado, siendo *S. aureus* el más frecuentemente asociado a esta complicación. El pronóstico, en general, es bueno en la glomerulonefritis focal, no dando lugar a una insuficiencia renal importante y recuperándose tras el tratamiento antimicrobiano de la EI. En la glomerulonefritis difusa, el nivel de insuficiencia renal al comienzo del tratamiento es determinante, tanto del pronóstico vital, como de la recuperación de la función renal. Si la insuficiencia renal es avanzada, suele persistir cierto grado de insuficiencia al final del tratamiento, aunque la curación microbiológica sea completa y el paciente sobreviva. Por el contrario, si el grado de insuficiencia es moderado, suele ir mejorando progresivamente en paralelo con la resolución de la infección, aunque es relativamente frecuente que persistan alteraciones en el sedimento urinario (proteinuria, hematuria, cilindros) durante un largo período de tiempo tras la curación.

6. DIAGNOSTICO

6.1. TECNICAS DIAGNOSTICAS

6.1.1. MICROBIOLOGIA

Como en todo proceso infeccioso, el aislamiento e identificación del germen causal es la base del diagnóstico en la EI. Este proceso podemos realizarlo en la EI mediante tres técnicas fundamentales: Hemocultivos, cultivos de los embolismos sépticos o del material valvular y técnicas serológicas.

6.1.1.1. Hemocultivos¹⁹⁸

En la EI la bacteriemia es continua como consecuencia de la liberación constante de bacterias al torrente circulatorio desde las vegetaciones endocárdicas, donde los microorganismos se multiplican protegidos en gran medida de los mecanismos de defensa del huésped. Ello justifica un porcentaje superior al 95% de hemocultivos positivos tanto en la endocarditis por estreptococos y estafilococos como por microorganismos gramnegativos, cuando se consideran los dos primeros hemocultivos extraídos. Asimismo, el momento de la extracción no tiene especial relevancia, pudiéndose realizar en el momento de la valoración inicial del paciente, con escaso intervalo de tiempo entre las sucesivas extracciones y sin esperar la aparición de signos

externos (fiebre, malestar, escalofríos...) que evidencian la presencia de microorganismos en la sangre.

Cada muestra debe ser obtenida por venopunción diferente, separada de las demás y considerada como una extracción individualizada, y el número de frascos de cultivo inoculados (dos o tres generalmente), deben ser considerados a efectos prácticos como un solo hemocultivo. Inicialmente se recomienda obtener tres hemocultivos con un intervalo de quince minutos en las primeras 24 horas de evaluación del enfermo e inmediatamente después puede instaurarse el tratamiento antibiótico de manera empírica. Aunque en general la rentabilidad es muy alta y el número necesario de hemocultivos para establecer el diagnóstico es bajo, en ocasiones es preciso extraer otros tres hemocultivos de forma análoga si los iniciales son negativos después de 48 horas de incubación. En pacientes con tratamiento antimicrobiano en las dos semanas precedentes, o en aquellos con sospecha de EI por microorganismos de crecimiento lento (o "fastidioso"), puede requerirse la extracción de otros tres hemocultivos adicionales en los tres días siguientes, si todos los obtenidos previamente han sido negativos.

El volumen de sangre extraído está directamente relacionado con la cantidad de gérmenes extraídos y, por tanto, con la positividad de los hemocultivos. En adultos el volumen recomendado oscila entre 10 y 30 ml de sangre por extracción. Por encima de esta cantidad la recuperación de

microorganismos solo se incrementa mínimamente y contribuye a favorecer la anemia del paciente. Existen datos que señalan que el número de microorganismos es discretamente superior en sangre arterial que en sangre venosa, pero sin embargo, no se ha demostrado una ventaja sustancial en el aislamiento microbiológico. La sangre de pacientes con EI tiene propiedades bactericidas, por lo que debe diluirse en el medio de cultivo en la proporción 1/5-1/10, para permitir un mejor crecimiento microbiano. Existen una amplia variedad de medios de cultivo disponibles comercialmente, que son útiles para el aislamiento de microorganismos aerobios, anaerobios facultativos y anaerobios estrictos. La mayoría de los medios están provistos de 0,025-0,050% de polianetol sulfato sódico (SPS) y son preparados con vacío y 5-10% de CO₂, lo que favorece el crecimiento de microorganismos de crecimiento delicado y la mayor parte de bacterias anaerobias de significación clínica. El SPS es un aditivo fundamental de los medios de hemocultivo por sus propiedades anticoagulantes, antifagocíticas y anticomplementarias, así como por la capacidad de inactivar concentraciones clínicamente alcanzables de aminoglucósidos. Es sin embargo inhibitorio para algunas cepas de *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *G. vaginalis* y *P. anaerobius*. Este efecto puede ser neutralizado suplementando el medio con 1,2% de gelatina. Ciertos gérmenes pueden requerir medios suplementados, como por ejemplo ciertas cepas de *Streptococcus* dependientes de vitamina B₆, cuyo aislamiento se favorece en medios con infusión cerebro-corazón y

peptona suplementada. La ventilación transitoria de uno de los frascos de hemocultivo se realiza de manera rutinaria al llegar al laboratorio, con lo que se incrementa la recuperación de microorganismos aerobios como *Pseudomonas* y hongos.

La temperatura óptima de incubación para la mayoría de los microorganismos es de 35-37°C, con excepción de los hongos, que crecen mejor a 30°C.

El 95% de los microorganismos con significación clínica en la EI crecen bien en los hemocultivos antes del séptimo día de incubación, por lo que la cifra más habitual de mantenimiento de un hemocultivo en incubación suele ser una semana. No obstante, los microorganismos de crecimiento lento (*Haemophilus*, *Eikenella*, *Cardiobacterium*, *Actinobacillus*, *Brucella*, hongos...) pueden requerir entre 7 y 30 días para su aislamiento, por lo que, en los casos en que se sospeche infección por estos gérmenes, las muestras deben conservarse 30 días al menos.

El examen de los frascos de hemocultivo para detectar cualquier evidencia o signo de crecimiento microbiano (turbidez, hemólisis, gas...) se realiza rutinariamente en las 6-18 horas iniciales de incubación, luego diariamente durante los primeros siete días y posteriormente, una vez a la semana. Los hemocultivos sin evidencia macroscópica de crecimiento tras la inspección visual deben examinarse de

manera más minuciosa. Este examen se realiza en las primeras 18 horas de incubación y de nuevo a las 48-72 horas, incluyendo el análisis microscópico por tinción de Gram y el subcultivo ciego en agar chocolate en atmósfera con 5-10% de CO₂ durante 48 horas a 37°C. No se recomienda la incubación en anaerobiosis ni la realización de subcultivos terminales en todos aquellos hemocultivos sin evidencia macroscópica de crecimiento. Ante la evidencia de crecimiento microbiano los hemocultivos deben subcultivarse en aerobiosis, anaerobiosis y atmósfera con 5-10% de CO₂. Es frecuente la realización de pruebas directas de identificación y sensibilidad a los antibióticos, siempre que pueda disponerse de un inóculo adecuado. Deben considerarse preliminares y requieren confirmación definitiva a partir de colonias obtenidas de subcultivo 18-24 horas después.

Los resultados de los hemocultivos de pacientes con sospecha de EI deben evaluarse con cautela toda vez que microorganismos que se consideran integrantes de la flora habitual de la piel son reconocidos como agentes etiológicos de EI. Aún con las técnicas más cuidadosas, la extracción y procesamiento de los hemocultivos tiene inherente un riesgo de contaminación, siendo inevitable que ésta ocurra ocasionalmente. La recuperación de la sangre del paciente de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Bacteroides*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *Candida* es casi siempre significativa. Por el contrario, la recuperación de *S. grupo viridans* y *S. aureus* puede no serlo.

Asimismo, microorganismos como *S. epidermidis*, *Bacillus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*, considerados habitualmente como contaminantes, pueden tener significación clínica cuando se aíslan de pacientes con prótesis valvulares o en ADVP. En este sentido, un solo hemocultivo positivo para *S.* grupo viridans o *S. epidermidis* es ininterpretable. En el contexto de tres hemocultivos negativos deben considerarse contaminantes. En el extremo opuesto, el aislamiento de *S. epidermidis* en tres hemocultivos obtenidos por venopunciones diferentes en un paciente con fiebre y prótesis valvular es indicativo de EI.

En resumen, la significación clínica de los hallazgos microbiológicos de los hemocultivos debe basarse tanto en la identidad del microorganismo aislado de la sangre como, fundamentalmente, del número de hemocultivos positivos para ese microorganismo obtenido por venopunciones diferentes en el curso de la evaluación clínica del paciente.

El laboratorio de microbiología es asimismo fundamental para el tratamiento, mediante la determinación de la diferente sensibilidad a antimicrobianos del germen causal, la identificación de sinergismos y la medición de niveles de antimicrobiano en sangre, e incluso la comprobación del poder bactericida del suero. Estos aspectos serán considerados en el apartado del tratamiento de la EI.

6.1.1.2. Otros cultivos

En los casos en que no ha sido posible recuperar el germen causal de la sangre, el cultivo de las manifestaciones embólicas, puede ser de ayuda. Así, el cultivo de una muestra histológica de un nódulo de Osler (que hoy día debe ser considerado como un embolismo séptico en piel), puede mostrar el germen causal de la EI¹⁶⁹. Cuando es necesaria la cirugía para la reposición valvular, debe procesarse también parte del material extraído (vegetaciones) para el cultivo del germen.

6.1.1.3. Técnicas serológicas

Se utilizan en aquellos casos en los que no es posible el cultivo en medios convencionales, como es el caso de *Coxiella burnetii*, que solo crece en medios celulares. Este microorganismo presenta un curioso fenómeno llamado variación de fase mediante el cual cambian los antígenos de membrana, generando por tanto diferentes tipos de anticuerpos. Así, los gérmenes aislados recientemente de un huésped generan anticuerpos contra antígenos en fase I, mientras que el mismo microorganismo sometido a varios pases de cultivo en embrión de pollo expresará fundamentalmente antígenos en fase II. Si se vuelve a inocular el microorganismo a un animal de experimentación, aquél revierte a la fase I. No se han comprobado diferencias morfológicas entre las dos fases pero sí hay diferencias biológicas, siendo la *Coxiella* mucho más virulenta en la fase I.

En las infecciones agudas se elevan los títulos de Ac frente a Ag en fase II, no detectándose Ac frente a Ag en fase I. En cambio, en las formas crónicas (como es la endocarditis) se elevan los títulos frente a Ag en fase I, sobrepasando éstos los niveles de los Ac frente a Ag en fase II.

Las determinaciones pueden realizarse mediante reacción de fijación de complemento (FC) ó inmunofluorescencia indirecta (IFI), teniendo ésta la ventaja de que permite determinar los niveles de IgG, IgM e IgA. Los títulos de IgM están elevados en las infecciones recientes, pero pueden permanecer elevados largo tiempo (hasta 2 años). En las formas agudas es diagnóstico un título de IgG igual o superior a 1/32 frente a Ag en fase II mediante FC, e igual o superior a 1/512 por IFI. En las formas crónicas (como es el caso que nos ocupa), se consideran diagnósticos títulos iguales o superiores a 1/200 para Ac frente a Ag en fase I mediante FC e igual o superior a 1/800 por IFI. El título de IgA frente a Ag en fase I igual o superior a 1/100 es muy indicativo de endocarditis¹²⁷.

La serología para aquellos gérmenes cultivables como por ejemplo *S. aureus* o cepas de *Streptococcus* no se ha mostrado más sensible que el propio hemocultivo y además carece de suficiente especificidad¹⁹⁹⁻²⁰².

6.1.2. ANALITICA GENERAL

La analítica convencional que se realiza en el laboratorio de hematología y bioquímica aporta poco al diagnóstico de EI, aunque hay algunos aspectos que merecen citarse.

Hemograma: Es habitual la anemia en toda endocarditis de más de 2 semanas de evolución. Es de tipo normocítico-normocrómico, por defecto en la síntesis medular, como ocurre en las enfermedades crónicas. Puede ser importante y se recupera paulatinamente (a veces tarda 2 meses) tras la curación del proceso. La leucocitosis es habitual en la EI de curso agudo, no siendo así en la EI de curso subagudo o crónico. En el recuento de la serie plaquetaria, no es infrecuente el hallazgo de trombocitopenia en la EI crónica por *C. burnetii*.

Bioquímica hepática: Puede haber ligera movilización de las transaminasas en las EI agudas (hepatitis reactiva) o incluso franca elevación de la fosfatasa alcalina en la EI por *C. burnetii*¹²⁶.

Bioquímica renal: Deben de controlarse periódicamente los niveles de urea y creatinina en sangre, ya que su elevación puede estar indicando lesión renal (por diferentes mecanismos ya vistos anteriormente). Asimismo es útil determinar periódicamente la existencia de alteraciones en el sedimento urinario (hematuria, leucocituria, proteinuria). La

variaciones en la función renal obligan a ajustar cuidadosamente las dosis de antimicrobianos, especialmente aquellos con toxicidad demostrada (aminoglucósidos, por ejemplo).

Otras determinaciones: En la EI suelen estar elevados aquellos parámetros de reacción inespecífica, como pueden ser la velocidad de eritrosedimentación (VSG), la tasa global de inmunoglobulinas, la proteína C reactiva, etc. Asimismo suelen estar elevados los niveles de inmunocomplejos circulantes y descendidas las fracciones del complemento. Su determinación sirve para monitorizar analíticamente la respuesta al tratamiento, ya que tienden a normalizarse tras la curación del proceso¹⁶³⁻¹⁶⁵.

6.1.3. RADIOGRAFIA DE TORAX

En la EII no tiene más interés que el confirmar la sospecha clínica de fallo ventricular. Sin embargo, en la EID es un instrumento diagnóstico muy útil por su rapidez y sencillez, ya que permite visualizar los embolismos sépticos propios de este tipo de EI.

6.1.4. ELECTROCARDIOGRAMA

Es un método muy sencillo y disponible, cuya utilidad reside no en el diagnóstico de EI, sino en la capacidad de diagnosticar la extensión perivalvular del proceso séptico.

El sistema de conducción, en especial las ramas del fascículo de His, está muy próximo en el plano anatómico a la válvula aórtica. El nodo auriculoventricular también está próximo (aunque no tan en gran medida) a la válvula mitral. La EI sobre válvula mitral que produce extensión perivalvular es capaz de producir bloqueos en la conducción de 1º y 2º grado. El bloqueo de 1º grado se ha relacionado fundamentalmente con invasión del septum intraventricular con una sensibilidad del 47% y una especificidad del 63%²⁰³⁻²⁰⁶. El bloqueo de 3º grado es raro en la EI mitral y, cuando está presente, se acompaña de un QRS estrecho.

La EI sobre válvula aórtica con extensión perivalvular puede producir bloqueos de primer y segundo grado, así como hemibloqueos y bloqueos completos de rama, especialmente cuando se afectan la valva coronaria derecha y la valva no coronaria. El desarrollo durante un episodio de endocarditis aórtica de un bloqueo de rama no transitorio indica extensión perivalvular (absceso anular en el caso de prótesis, extensión a tejido miocárdico si la válvula es nativa) con una sensibilidad del 28-43% pero con una especificidad del 89-95% (valor predictivo positivo de 66%)²⁰⁷⁻²⁰⁹.

Por todo ello debe monitorizarse en toda endocarditis el ECG ya que la aparición de trastornos en la conducción puede ser fundamental para la toma de decisión quirúrgica²¹⁰.

6.1.5. ECOCARDIOGRAFIA

Su introducción en 1973^{211,212} supuso una auténtica revolución en el diagnóstico de la EI, ya que no solo permite la identificación de las vegetaciones sépticas, sino también el grado de insuficiencia valvular y diversas complicaciones intracardíacas (absceso valvular o miocárdico, pericarditis purulenta, dehiscencia protésica...), todas ellas con implicaciones decisivas para el adecuado manejo del proceso. Así pues, su importancia va más allá del mero diagnóstico, permitiendo datos de importancia pronóstica (por ejemplo la cuantía de la regurgitación valvular que va a motivar el posible fracaso en la función ventricular), con decisiva importancia en la toma de decisiones quirúrgicas. Veamos someramente sus diversas modalidades:

6.1.5.1. Ecocardiografía modo M: Fue la primera técnica utilizada, con una sensibilidad para el diagnóstico de vegetaciones valvulares cercana al 50-60% en manos expertas²¹³⁻²¹⁶. Las vegetaciones producen, por su escasa consistencia y movilidad, ecos de intensidad media o baja que aparecen y desaparecen a lo largo del ciclo cardíaco en la zona examinada por el haz de ultrasonidos. Presentan un aspecto característico de "cepillo" adherido a la valva cardíaca, con bordes desflecados y movimientos amplios y anárquicos, a los que se superponen casi siempre vibraciones de alta frecuencia y escasa amplitud. Sus ecos suelen ser mejor visualizados durante la sístole en las aurículas

(vegetaciones mitrales o tricuspídeas) y durante la diástole en el tracto de salida ventricular, en el caso de vegetaciones aórticas o pulmonares. Su sensibilidad se ve reducida en el caso de que las vegetaciones sean pequeñas y también en el caso de que asienten sobre la válvula tricuspídea (de la que solo pude visualizarse una valva), aórtica (solo se visualizan dos valvas) o endocardio mural y aparato subvalvular. Asimismo presenta falsos positivos en el caso de valvas con degeneración mixomatosa y no detecta bien ciertas complicaciones (dehiscencia protésica, absceso perivalvular, etc)²¹⁷⁻²¹⁹. Es por tanto una técnica aún útil, pero claramente superada por la ecografía bidimensional.

6.1.5.2. Ecocardiografía modo 2-D: Empezó a usarse a partir de 1977²²⁰ y aunque los resultados iniciales no eran mucho mejores que con el modo M²²¹, pronto se demostró que esta técnica bidimensional, realizada desde diversas proyecciones, permitía ver con admirable precisión las diversas cámaras cardiacas así como las vegetaciones, estudiando su forma, tamaño y relaciones con las diversas estructuras (valvas, cuerdas tendinosas, septum...). Permite además la detección de ciertas complicaciones como derrames pericárdicos, rotura del aparato valvular mitral e incluso abscesos perivalvulares²²². Desde proyecciones transtorácicas su sensibilidad es cercana al 80% si la consideramos globalmente, con una alta especificidad (cerca del 90%), por lo que es claramente superior al modo M^{69,223-225}. Pre-

senta el inconveniente, al igual que el modo M, de no visualizar adecuadamente vegetaciones inferiores a 3 mm y su sensibilidad se reduce grandemente en el caso de prótesis que no siempre presentan vegetaciones típicas, sino masas anormales (pannus) adheridas a las proximidades del orificio valvular y a veces, tan solo abscesos en la zona del anillo. El problema aún es peor con las prótesis metálicas que producen ecos metálicos que distorsionan el estudio. También es difícil la visualización de la parte adyacente a la base de la valva anterior mitral, así como ciertas partes de la raíz aórtica en las que puede estar formándose un absceso o una fístula. Además en prótesis biológicas con más de cinco años y en pacientes ancianos existe una importante calcificación de las estructuras valvulares con engrosamientos que son difíciles de diferenciar de las pequeñas vegetaciones.

6.1.5.3. Ecocardiografía transesofágica: Todas estas dificultades se han superado en parte con la realización, a partir de 1986, de los primeros estudios con sonda transesofágica^{226,227}. Con esta técnica, estructuras difícilmente accesibles al modo transtorácico como las orejuelas auriculares o el anillo de implantación valvular, son visualizadas con sorprendente nitidez. La sensibilidad global es superior al 90%, siendo la técnica de elección para el diagnóstico de endocarditis sobre prótesis (especialmente mitrales) o cuando se sospecha una complicación intracardíaca como absceso perivalvular, miocárdico o

trayecto fistuloso^{72,73,228-233}.

6.1.5.4. Efecto Doppler: Permite mediante la emisión de un tren de ondas pulsado el análisis del flujo endocavitario entre las diversas estructuras. Es posible visualizar así los jets de regurgitación valvular que se producen en el caso de una válvula incompetente (afectada por la endocarditis)²³⁴. Permite cuantificar los flujos de regurgitación que incluso pueden ser detectados antes que se visualicen vegetaciones, estimando también el deterioro hemodinámico, por lo que es fundamental de cara al planteamiento quirúrgico. Así mismo sirve para detectar fugas perivalvulares en el caso de las prótesis, por lo que es un complemento indispensable para el modo 2-D transtorácico^{235,236}. El uso del Doppler-color^{237,238} permite además visualizar con mayor precisión la dirección de los flujos, con imágenes superpuestas a las estructuras cardiacas, lo cual aún aumenta más el rendimiento^{236,237}.

6.1.5.5. Ecocardiografía con contraste: Permite ver con mayor claridad las cavidades rellenas con un medio de contraste. Se utiliza muy poco, pero ha demostrado su utilidad para visualizar complicaciones tales como aneurismas en el seno de Valsalva o fístulas intercavitarias^{239,240}.

6.1.6. CATETERISMO CARDIACO.

Su uso se ha limitado mucho desde la aparición de las sofisticadas técnicas de ultrasonidos hoy disponibles. Permite detectar aneurismas, dehiscencias protésicas y abscesos perianulares. No es tan útil sin embargo en la detección de abscesos septales o miocárdicos. Permite asimismo una buena estimación de la función ventricular y la visualización del árbol coronario, que puede ser útil en ciertos pacientes con antecedentes isquémicos^{241,242}. Sin embargo es una técnica con serios riesgos tales como embolismos por ruptura de la vegetación, inducción de arritmias o edema agudo de pulmón por sobrecarga con el medio de contraste, por lo que su indicación debe sopesarse cuidadosamente, sobre todo teniendo en cuenta que hoy disponemos de métodos muy fiables y poco agresivos.

6.1.7. TECNICAS CON RADIONUCLIDOS

Se han utilizado para el diagnóstico de vegetaciones, especialmente en las EI protésicas, donde la resolución de la ecocardiografía es menor. Hay trabajos publicados con citrato de ⁶⁷Galio y con leucocitos marcados con ¹¹¹In-dio²⁴³⁻²⁴⁷. Aunque han permitido incluso la detección de complicaciones intracardíacas (absceso perianular, aneurisma miocárdico infectado, pericarditis), el número de casos referido es puramente anecdótico y no es una técnica usada con regularidad debido a su bajo rendimiento. En

efecto, las vegetaciones sépticas de la EI contienen pocas células inflamatorias, por lo que la captación es escasa. Por ello, esta técnica tiende a reservarse para el diagnóstico de abscesos paravalvulares, donde la reacción inflamatoria es mucho mayor. Sin embargo, su actual papel en la clínica diaria está aún por definir, dados los escasos estudios disponibles con un número suficiente de casos.

6.1.8. IMAGENES CON RESONANCIA MAGNETICA.

Existen trabajos con esta técnica de reciente introducción en los que ha permitido ver con nitidez incluso superior a la angiografía, abscesos en la raíz aórtica^{248,249}. Tiene el handicap de que no es posible realizarla en pacientes con prótesis metálicas. De todos modos, son necesarios estudios más extensos para definir adecuadamente su utilidad comparándola con otras técnicas.

6.2. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico de la EI ha supuesto un auténtico desafío para los clínicos desde la descripción inicial de Osler¹¹. En 1977, Pelletier y Petersdorf²⁷ propusieron la primera definición explícita para un caso de endocarditis infecciosa y designaron tres grupos: "definida" (confirmación quirúrgica o necrópsica), "probable" (criterios clínicos) y "posible" (criterios clínicos). Los dos grupos clínicos (probable y posible) fueron descritos utilizando los cuatro

hechos característicos descritos inicialmente por Osler: 1) enfermedad valvular predisponente; 2) bacteriemia; 3) fenómenos embólicos (cutáneos y viscerales); y 4) evidencia de un proceso endocárdico activo. Los criterios clínicos propuestos por estos dos autores parecían ser bastante específicos pero poco sensibles, incluyéndose como "posibles" casos bastante consistentes con el diagnóstico de endocarditis, que casi siempre eran tratados como tales, de manera prolongada. En 1981 Von Reyn et al, en el Beth Israel Hospital de Boston propusieron una ligera modificación en los criterios anteriores, en aras de conseguir una mayor sensibilidad. Estos criterios (TABLA 1.1) han mostrado sobradamente ser a un tiempo sensibles y específicos, tanto en el análisis inicial²⁸, como en sucesivos trabajos de diversos autores, algunos de los cuales propusieron tan solo leves modificaciones^{30,33,35,36,250,-251}. De hecho, los pacientes catalogados como probables o posibles casos de endocarditis infecciosa, se han incluido rutinariamente en estudios prospectivos de tratamientos²⁵². Sin embargo, aunque la evaluación clínica de la EI ha cambiado poco desde Osler, el advenimiento de la ecocardiografía ha representado un reciente y formidable avance en el examen cardiaco no invasivo. Técnicas como la ecografía cardíaca transesofágica obtienen un rendimiento superior al 90% en la visualización de vegetaciones en casos confirmados después mediante cirugía o necropsia²²⁷⁻⁻²³¹. Durack et al, del grupo para el estudio de la endocarditis de la Universidad de Duke, propusieron reciente-

mente⁷¹ nuevos criterios para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa incorporando los hallazgos proporcionados por el examen ultrasónico (TABLAS 1.2 y 1.3).

TABLA 1.1 Criterios Von Reyn para el diagnóstico de EI²⁸

ENDOCARDITIS DEFINIDA

Evidencia directa de endocarditis infecciosa basada en la histología obtenida mediante cirugía o autopsia en el análisis microbiológico (tinción de Gram o cultivo) de la vegetación valvular o de un embolismo periférico.

ENDOCARDITIS PROBABLE

A) Hemocultivos persistentemente positivos¹ más uno de los siguientes:

1. Nuevo soplo de regurgitación, o
2. Enfermedad cardíaca predisponente² y fenómenos vasculares³.

B) Hemocultivos negativos o positivos de manera intermitente⁴ más los tres siguientes:

1. Fiebre
2. Nuevo soplo de regurgitación y
3. Fenómenos vasculares

ENDOCARDITIS POSIBLE

A) Hemocultivos persistentemente positivos más uno de los siguientes:

1. Enfermedad cardíaca predisponente, o
2. Fenómenos vasculares

B) Hemocultivos negativos o positivos de manera intermitente más los tres siguientes:

1. Fiebre
2. Enfermedad cardíaca predisponente y
3. Fenómenos vasculares

C) Para casos de EI por *Streptococcus viridans* sólo: dos hemocultivos positivos al menos, sin foco extracardíaco evidente, y fiebre.

ENDOCARDITIS RECHAZADA:

A) Endocarditis improbable, con diagnóstico alternativo, generalmente evidente.

B) Endocarditis no descartable (aunque sin cumplir los criterios anteriores), indicándose tratamiento antimicrobiano empírico.

C) Endocarditis con cultivo negativo diagnosticada clínicamente pero excluida en el examen postmortem

¹: Al menos dos hemocultivos obtenidos, siendo los dos positivos, o bien, tres de tres ó al menos el 70% de ellos si se extraen cuatro o más

²: Enfermedad valvular o congénita definida o prótesis cardíaca (se excluyen los marcapasos permanentes)

3: Petequias, hemorragias en astilla, hemorragias conjuntivales manchas de Roth, nódulos de Osler, lesiones de Janeway, meningitis aséptica, glomerulonefritis y embolismos pulmonares, en sistema nervioso central, coronarios o periféricos

4: Cualquier número de hemocultivos que no cumpla la definición de persistentemente positivos

TABLA 1.2 Criterios de Duke para el diagnóstico de EI⁷¹

ENDOCARDITIS DEFINIDA

A) Criterios Patológicos

Microorganismos: demostrados mediante cultivo o tinción histológica en una vegetación, embolismo séptico o absceso intracardíaco, ó

Lesiones patológicas: vegetación o absceso intracardíaco que confirmen histológicamente una endocarditis infecciosa activa

B) Criterios Clínicos (ver en TABLA 1.3)

2 criterios mayores, ó
1 criterio mayor y 3 menores, ó
5 criterios menores

ENDOCARDITIS POSIBLE

Hallazgos consistentes con endocarditis que no cumplen las condiciones exigidas para endocarditis "definida", pero tampoco "rechazada".

ENDOCARDITIS RECHAZADA

A) Diagnóstico alternativo evidente ó

B) Resolución de las manifestaciones sépticas con 4 días o menos, de tratamiento antimicrobiano ó

C) No hallazgo de evidencias patológicas de endocarditis en la cirugía o en la autopsia después de tratamiento durante 4 días o menos

TABLA 1.3. Criterios clínicos de Duke para el diagnóstico de EI⁷¹

CRITERIOS MAYORES

1) Hemocultivos positivos

A) Dos hemocultivos positivos en muestras separadas, para microorganismos típicos:

1. *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, grupo HACEK ó
2. *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus* spp adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario ó

B) Hemocultivos persistentemente positivos, definidos como microorganismos consistentes con endocarditis infecciosa y procedentes de:

1. Muestras obtenidas con más de 12 h. de diferencia ó
2. Tres de tres ó la mayoría de cuatro o más hemocultivos separados, con una diferencia de 1 hora al menos entre el primero y el último.

2) Evidencia de afectación endocárdica:

A) Ecocardiografía positiva para endocarditis infecciosa:

1. Masa intracardiaca oscilante, en la válvula ó en la estructura de soporte ó en la trayectoria de un jet de regurgitación ó en un mecanismo yatrógeno, en ausencia de otra explicación anatómica alternativa ó
2. Absceso intracardiaco, ó
3. Dehiscencia nueva de válvula protésica, ó

B) Nueva regurgitación valvular (no es suficiente el empeoramiento o cambio de soplo preexistente).

CRITERIOS MENORES

1) Enfermedad cardíaca predisponente ó ADVP activo

2) Fiebre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$

3) Fenómenos vasculares: embolismos arteriales, embolismos sépticos pulmonares, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, lesiones de Janeway

4) Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth

5) Ecocardiografía consistente con endocarditis infecciosa, pero sin reunir los criterios de certeza antes enunciados

6) Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo, pero sin reunir los criterios de certeza enunciados previamente ó evidencia serológica de infección activa por un organismo causante de endocarditis infecciosa

Efectivamente, estos autores encontraron que la drogadicción a drogas por vía intravenosa como causa predisponente a la endocarditis no había sido contemplada entonces, siendo hoy un fenómeno en constante aumento. Esto y el hecho de no aplicar sistemáticamente los datos que proporciona la ecocardiografía suponen una importante merma de sensibilidad diagnóstica. Así, en dos análisis realizados con un número grande de pacientes^{71,253} aplicando los nuevos criterios se vio que hasta un 80% de casos que se hubieran rechazado utilizando los criterios de Von Reyn, eran admitidos con los nuevos criterios y que hasta un 25% de casos considerados como "probables" eran nuevamente catalogados como "definidos", lo cual supone un indudable avance en la sensibilidad diagnóstica.

Sin embargo, no todo son ventajas con los criterios de Duke. El hecho de utilizar criterios mayores y menores supone abandonar la tradición de categorías fisiopatológicas para el diagnóstico que ayudaban al clínico a enfocar desde el primer momento su esfuerzo, recurriendo en cambio a categorías que parecen más apropiadas para el diagnóstico de enfermedades complejas y multisistémicas, de origen incierto (por ejemplo, la enfermedad de Behçet), que para un cuadro infeccioso cuya fisiopatología está muy bien establecida. Por otra parte, los hallazgos ecocardiográficos no siempre son certeros (especialmente con prótesis valvulares) y dependen en gran medida del personal que realice el estudio, lo cual añade cierta variabilidad

individual que no es deseable en un diagnóstico. El considerar la enfermedad cardíaca predisponente o los fenómenos vasculares como criterios "menores" supone equipararlos a un simple hemocultivo positivo o a la positividad, siempre poco específica, de un factor reumatoide positivo. Separar la enfermedad cardíaca predisponente (criterio menor) y la aparición de un nuevo soplo de regurgitación (criterio mayor) es, en alguna medida, potenciar un mismo hecho. Por último, la categoría de "posible" sólo está definida en sentido negativo (todo caso que no sea definido, pero tampoco "rechazable"), lo cual supone una importante variabilidad ya que, al ser una categoría con poca información diagnóstica explícita, facilita la confusión y la falta de uniformidad entre las diversas series, lo cual contradice seriamente el objetivo inicial buscado desde el principio por Pelletier y Von Reyn (ser explícitos y a la vez estrictos). Esto es más preocupante cuando vemos que en la serie de Durack⁷¹ esta categoría supone hasta un 37% de los casos. Por otra parte, sorprende que en la serie de Bayer²⁵³, hasta un 33% de endocarditis que hubiesen sido rechazadas por los criterios de Von Reyn en su mayoría y que aquí fueron catalogadas como "definidas" o "posibles", tenían hemocultivos negativos, lo cual contradice claramente la frecuencia de la mayoría de las series que estiman el número de endocarditis negativas entre el 5 y el 15%²⁵⁴.

Parece pues deducirse que si bien los nuevos criterios han

mejorado la sensibilidad diagnóstica, ha habido una merma considerable en la especificidad. De todas formas, estudios más amplios son deseables y no deben olvidarse las nuevas aportaciones del grupo de Duke, que pueden incorporarse sin fisuras al modelo Osleriano, como han hecho otros investigadores^{30,250,251}.

7. TRATAMIENTO

7.1. TRATAMIENTO MEDICO

7.1.1. BASES DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

El objetivo del tratamiento antibiótico de la EI es la esterilización precoz de las vegetaciones sépticas y éste difiere del que se realiza para la mayoría de las infecciones bacterianas focales, ya que deben utilizarse combinaciones de antibióticos bactericidas por vía intravenosa, generalmente en varias dosis al día y durante tiempo prolongado. Los factores que justifican este tratamiento son los siguientes:

* **La casi ausencia de leucocitos** en el interior de la vegetación, determina que ésta se comporte como una zona de *agranulocitosis localizada*, pudiéndose multiplicar las bacterias libremente sin la interferencia de las células fagocíticas. La erradicación de una infección en ausencia de leucocitos exige la elección de antibióticos bactericidas debido lógicamente a que son un mecanismo de defensa muy efectivo, del que vamos a carecer en gran parte, habiéndose demostrado además que el efecto post antibiótico es mucho mayor en presencia de leucocitos ^{255,256}. Los antibióticos bacteriostáticos pueden suprimir la bacteriemia, pero no erradican la infección en un tiempo razonable. De hecho, la EI producida por gérmenes frente a los

que no se conoce ningún antibiótico con capacidad bactericida (por ej. *Coxiella burnetii*) requiere un tratamiento muy prolongado (años) y es preciso recurrir frecuentemente a la extirpación de la válvula para lograr la erradicación.

* **La falta de vascularización**, lo que dificulta la difusión del antibiótico al interior de la vegetación. Es necesario que éste alcance niveles plasmáticos muy altos, a fin de que el gradiente de concentración entre el plasma y el seno de la vegetación favorezca su difusión hacia el interior de la misma. Para ello el antibiótico debe administrarse a dosis altas, preferentemente por vía endovenosa, eligiéndose fármacos con escasa fijación proteica. Los intervalos de dosificación deben de estar determinados por la vida media del fármaco y su efecto post antibiótico. Los estudios de Eagle et al en los años 50 definieron tres parámetros determinantes de la eficacia del tratamiento antibiótico:

- 1) la dosis mínima necesaria para producir bacteriolisis;
- 2) la duración de las concentraciones séricas bactericidas;
- y 3) el intervalo durante el cual, aun sin concentraciones bactericidas en la sangre, no hay crecimiento bacteriano (efecto postantibiótico)^{257,258}. En un modelo experimental de endocarditis, Carrizosa y Kaye observaron que existía una *dosis crítica* por debajo de la cual la eficacia del tratamiento disminuía significativamente²⁵⁹. Mientras que esta dosis crítica administrada cada 6 horas era muy eficaz para disminuir las concentraciones microbianas en las vegetaciones, la misma dosis cada 12 horas fracasaba. Más

recientemente Gengo *et al* examinaron estos principios en un modelo de endocarditis por *Staphylococcus aureus*²⁶⁰. Todos los animales recibieron la misma cantidad de meticilina, pero las dosis y la frecuencia de administración variaron. La eficacia de los regímenes que incluían administración del antibiótico cada 4 u 8 horas era comparable, mientras que la dosificación cada 12 horas era mucho menos eficaz. La infusión continua, aunque conseguía niveles séricos de meticilina similares a la CMB del organismo, fue menos eficaz que los regímenes intermitentes, lo que sugiere que la dosis óptima debe conseguir niveles sanguíneos significativamente por encima de la CMB. Los mejores resultados terapéuticos se consiguieron cuando el intervalo entre dosis era igual a la suma de 1) tiempo durante el cual las concentraciones séricas superaban la CMB, más 2) duración del efecto postantibiótico, más 3) log tiempo para alcanzar la fase de crecimiento bacteriano. Estos estudios apoyan la recomendación de que la dosis elegida debe exceder ampliamente la CMB del organismo y que el intervalo entre dosis debe planearse en relación a la cantidad de antibiótico administrado, teniendo en cuenta su características farmacocinéticas y farmacodinámicas (efecto post antibiótico). Así, fármacos con un efecto post antibiótico prolongado como los aminoglucósidos o las quinolonas permiten intervalos grandes de dosificación, mientras que otros con poco o casi nulo efecto post antibiótico, como la mayoría de los betalactámicos, deben administrarse en intervalos frecuentes²⁶¹ y a dosis altas de manera intermitente mejor

que continua, pues se ha visto que de este modo la penetración tisular obtenida es mayor²⁶². Aunque los primeros estudios experimentales sobre la difusión de antimicrobianos en coágulos producidos en el tejido subcutáneo de la rata mostraron que la difusión del antimicrobiano desde el plasma al coágulo era lenta y deficiente^{263,264}, posteriormente se ha comprobado mediante modelos animales de endocarditis que el equilibrio entre las concentraciones del antimicrobiano en suero y en la vegetación se obtiene rápidamente y que es casi completo, con una eliminación y vida media similares en ambos compartimentos. Inclusive se ha visto que las concentraciones de antimicrobiano alcanzadas en la vegetación séptica eran superiores a las conseguidas en músculo cardíaco²⁶⁵⁻²⁶⁷, por lo que los niveles de antibiótico en suero proporcionan una información indirecta adecuada de los niveles antibióticos en la vegetación cardíaca^{260,268}. Parece por tanto poco explicable el elevado número de fracasos terapéuticos existentes en el tratamiento de la endocarditis infecciosa, sobre todo teniendo en cuenta las dosis tan elevadas que se emplean. Sin embargo, hay que tener muy presente que en los estudios experimentales en animales, la medición del antibiótico se obtiene mediante el homogeneizado de la vegetación, expresando las cifras en $\mu\text{cg.}$ por g. de tejido, sin que esto indique realmente una buena penetración. Así, estudios de microscopía electrónica no detectaron en las colonias situadas en el centro de la vegetación los cambios morfológicos que se ven en bacterias sometidas a tratamiento antibiótico²⁶⁹.

Recientemente²⁷⁰ se ha comprobado que la distribución de los antibióticos en el interior de la vegetación puede ser variable. Se ha observado que la penicilina se concentra más en la periferia que en el centro de la vegetación, la tobramicina se distribuye de forma homogénea y la teicoplanina se concentra sólo en la periferia. Aunque el significado clínico de estos hallazgos está aún por definir, parece deducirse que no todos los antimicrobianos son capaces de penetrar eficazmente hasta el centro de la vegetación (al menos en la primera dosis que fue como se realizó el estudio), lo cual podría explicar en parte los fracasos terapéuticos que se observan más frecuentemente cuando las vegetaciones son de gran tamaño y los tiempos de tratamiento excesivamente cortos.

*** La elevada concentración bacteriana de la vegetación,** que alcanza niveles de hasta 10^9 ufc/g de tejido. Esta densidad de población bacteriana tan elevada explica que en el interior de las colonias existan gérmenes con una actividad metabólica y reproductiva reducidas. Durack y Beeson, estudiando la incorporación de alanina tritiada a las vegetaciones, demostraron la existencia de dos poblaciones microbianas²⁷¹. Una, situada en las capas más superficiales de la vegetación, está en fase de multiplicación exponencial; es responsable de la bacteriemia y mediante el mecanismo de la "recolonización" hace posible su crecimiento. Por ser una población que se divide activamente es susceptible a la acción letal de las penicilinas y puede ser

erradicada con relativa facilidad. La otra, situada más profundamente en el interior, permanece metabólicamente inactiva, sin replicación celular y, por ello, aparte de las dificultades para ser alcanzada por los antibióticos, es poco vulnerable al efecto bactericida de los beta-lactámicos. La eficacia de los antibióticos beta-lactámicos está en relación directa con una multiplicación bacteriana activa, con el fin de inhibir la síntesis de la pared bacteriana. En consecuencia, son menos activos frente a la población bacteriana que se multiplica lentamente y que puede ser responsable de la recidiva de la EI si la duración del tratamiento es corta. Así, es posible la curación de la endocarditis por *S. grupo viridans* sobre válvula izquierda inclusive con tratamientos de tan solo 10-14 días de duración tal como se practicó en los primeros estudios de los años 40, pero la tasa de recidiva era superior al 50%²⁷²⁻²⁷⁴. Por ello, el tratamiento debe mantenerse entre 4 y 6 semanas en la mayoría de los casos, para así lograr un porcentaje mínimo de recidivas que podrían provenir de colonias bacterianas situadas en el interior de la vegetación y que van a necesitar un tratamiento prolongado para su erradicación. Otro motivo que exige un tratamiento prolongado es la necesidad de erradicar focos metastásicos (por ej. una osteomielitis o un absceso esplénico), que pueden reactivarse o ser causa de reinfección tras completar precozmente el tratamiento. Finalmente, debe tenerse presente que las concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) de los antibióticos beta-lactámicos en el

interior de la vegetación pueden ser superiores a los valores obtenidos a los valores obtenidos *in vitro*, cuando se testan estos antibióticos frente a densidades de población inferiores (efecto inóculo).

*** Riesgo de destrucción valvular.** Aunque no se ha comprobado que la esterilización rápida de la vegetación evite esta complicación, es razonable pensar que con combinaciones sinérgicas de antibióticos, que consigan un efecto bactericida rápido y en consecuencia precoz sobre la vegetación, pueda prevenirse, al menos en parte, la destrucción valvular. Por otro lado, si se requiere una intervención quirúrgica urgente, siempre es mejor efectuarla sobre una válvula esterilizada para no exponer la prótesis valvular al tejido infectado, si bien la infección protésica es rara. Desde hace años se ha demostrado que la asociación de beta-lactámicos y aminoglucósidos es sinérgica *in vitro* frente a estafilococos^{275,276} y estreptococos^{277,278}, y esta asociación de antibióticos esteriliza en menos tiempo las vegetaciones producidas por estos gérmenes en los animales de experimentación. Aunque el beneficio clínico de esta asociación no queda claro, se ha demostrado que disminuye los días de bacteriemia y fiebre, por lo suelen indicarse aminoglucósidos los primeros días de tratamiento al menos^{279,280}. Otro motivo que justifica la asociación de antibióticos sinérgicos es conseguir un efecto bactericida frente a gérmenes tolerantes a la acción de los antibióticos beta-lactámicos, como el enterococo y

algunas cepas de estreptococos del grupo viridans y estafilococos. Este efecto bactericida sinérgico es también visible en la endocarditis por bacilos gramnegativos^{281,285}.

7.1.2. TRATAMIENTO EMPIRICO

Si se sospecha una EI es imprescindible tomar cuanto antes tres hemocultivos no simultáneos para identificar el microorganismo causal y conocer su sensibilidad anti-biótica. Mientras obtenemos el resultado del cultivo debemos iniciar el tratamiento antibiótico de manera empírica. Aunque cualquier microorganismo puede originar una EI, los estreptococos y estafilococos son responsables de la mayoría de los casos (70-90%). Por tanto, el tratamiento antibiótico empírico se elegirá teniendo en cuenta los agentes etiológicos más frecuentes en cada grupo de riesgo (EI sobre válvula nativa en drogadictos o no y EI sobre válvula protésica) y a la duración de la clínica (aguda, subaguda)¹.

7.1.2.1. Endocarditis sobre válvula nativa

A) Endocarditis en población general (EII)

A.1. Clínica aguda (< 2 semanas): cloxacilina, penicilina (o ampicilina) y gentamicina, con el fin de cubrir *S. aureus*, estreptococos y enterococos.

A.2. Clínica subaguda (> 2 semanas): penicilina (o ampicilina) y gentamicina, ya que lo más probable es que sea una endocarditis estreptocócica.

B) Endocarditis en drogadictos

Si la EI es sobre válvula derecha (la inmensa mayoría), está causada en más del 80% de los casos por *S. aureus* por lo que debe emplearse la asociación de cloxacilina y gentamicina. Si asienta sobre válvula izquierda, hay un porcentaje considerable de estreptococos y también enterococos, por lo que puede añadirse a la pauta anterior ampicilina ó penicilina.

7.1.2.2. Endocarditis sobre válvula protésica

A) EI Protésica Precoz (< 2 meses): la mayoría de los casos están producidas por estafilococos coagulasa-negativos meticilín-resistentes, por lo que el tratamiento empírico debe efectuarse con vancomicina y gentamicina, pudiéndose añadir rifampicina.

B) EI Protésica Tardía (> 2 meses): el tratamiento empírico es el mismo que para le endocarditis sobre válvula nativa.

Lógicamente estas pautas deben modificarse de acuerdo con el germen que predomine en cada área geográfica y hospital.

7.1.3. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO ESPECIFICO

Por regla general, el laboratorio de microbiología dispone a las 48-72 horas de los resultados microbiológicos (microorganismo causal y antibiograma). De acuerdo con los mismos, el tratamiento debe ajustarse siguiendo las recomendaciones que se especifican a continuación:

7.1.3.1. Estreptococos sensibles a la penicilina ($CMI \leq 0,1 \mu\text{g/ml}$)

Más del 80% de cepas de estreptococos del grupo viridans y del grupo D no enterococo (*S. bovis*) son muy sensibles a la penicilina ($CMI < 0,1 \mu\text{cg/ml}$). Los tres regímenes terapéuticos que se especifican en la **TABLA 1.4** tienen una eficacia similar y un índice de recidivas inferior al 2%. El tratamiento de elección para la EI estreptocócica no complicada es la pauta 1, que además permite una hospitalización más corta. Si el paciente es mayor de 65 años, tiene insuficiencia renal o afectación del VIII par craneal, se recomienda la pauta 2²⁸⁶⁻²⁸⁸.

TABLA 1.4. Pautas de tratamiento antibiótico de la EI por *Streptococcus grupo viridans* y *S. bovis* sensibles a la penicilina (CMI \leq 0,1 μ g/ml)

ANTIBIOTICO	DOSIS Y VIA	DURACION (semanas)
1. Penicilina G sódica*	10-20 millones U/24 horas en 6 dosis IV	2
y estreptomicina ó	7,5 mg/kg (no más de 500mg)/12 horas IM	2
gentamicina	1 mg/kg (no más de 80 mg)/8 horas IV o IM	2
2. Penicilina G sódica	10-20 millones U/24 horas en 6 dosis IV	4
3. Penicilina G sódica*	10-20 millones U/24 horas en 6 dosis IV	4
y estreptomicina ó	7,5 mg/kg (no más de 500 mg)/12 horas IM	2
gentamicina	1 mg/kg (no más de 80 mg)/8 horas IV o IM	2

(*) Sustituible por penicilina G procaina 1-2 millones U/6 horas, vía IM.

Se recomienda la pauta 3 en las siguientes situaciones:

a) Evolución clínica previa al tratamiento superior a los tres meses, presencia de grandes vegetaciones ecocardiográficas ó metástasis sépticas.

b) En la EI sobre válvula protésica.

Algunos autores sustituyen la penicilina por la amoxicilina por va oral (1 g/6 horas) a partir de las dos semanas de tratamiento²⁸⁹. Recientemente se ha demostrado que el tratamiento con una sola dosis de ceftriaxona (2 g IV o IM día) durante un mes o incluso durante dos semanas seguida de amoxicilina otras dos semanas es también eficaz^{290,291}.

Si existe alergia, se administrarán cefalosporinas de primera generación o vancomicina durante 4 semanas (TABLA 1.5).

Tabla 1.5. Tratamiento antibiótico de la endocarditis por *S. viridans* y *S. bovis* sensible a la penicilina ($CMI \leq 0,1 \mu\text{g/ml}$) en pacientes con alergia a la penicilina.

ANTIBIOTICO ¹	DOSIS Y VIA	DURACION (semanas)
1. Cefalotina ó cefazolina ²	2 g IV/4 horas	4
	1 g IM ó IV/ 8 horas	4
2. Vancomicina	30 mg/k (no más de 2 g) cada 24 h en 4 dosis IV	4

¹: Estreptomycinina o gentamicina pueden añadirse las dos primeras semanas según las dosis recomendadas en la TABLA 1.4

²: La potencial reacción de alergia a las cefalosporinas del paciente alérgico a la penicilina (alergia cruzada) proscribire el uso de cefalosporinas en caso de anafilaxia demostrada

En 1982 se describieron las primeras cepas de *Streptococcus* grupo viridans con alto nivel de resistencia a la estreptomycinina ($CMI \geq 1000 \text{ mcg/ml}$)²⁹²⁻²⁹⁵. En estos casos no se obtiene sinergia con la asociación penicilina-estreptomycinina. En la actualidad esta resistencia aún es poco frecuente, observándose entre el 2% y el 8% de los aislamientos en algunos hospitales. En esta situación el tratamiento de elección es la pauta 3 (TABLA 1.4), sustituyéndose la estreptomycinina por la gentamicina, a la que siguen siendo sensibles²⁹⁵.

Las EI por estreptococos del grupo A o por neumococo, microorganismos sensibles a la penicilina ($CMI < 0,1 \mu\text{cg/ml}$),

son poco frecuentes y se tratan con la pauta 2 (TABLA 1.4). Sin embargo, en los últimos años está aumentando de forma alarmante en todo el mundo y especialmente nuestro país el número de cepas de neumococo con resistencia parcial o total a la penicilina^{296,297}. Si la resistencia es parcial (CMI= 0,1-1 µcg/ml) el tratamiento puede efectuarse aumentando la dosis de penicilina (20-40 millones/día) o cambiándola por una cefalosporina de 3ª generación (Cefotaxima 12 g/día por ejemplo). Si el neumococo es resistente a la penicilina (CMI > 1 mcg/ml), el tratamiento de elección es una cefalosporina de 3ª generación o la vancomicina (2 g/día)^{298,299}.

7.1.3.2. *Streptococcus* grupo viridans con CMI a la penicilina > 0,1 y < 0,5 µg/ml, cepas tolerantes y variantes nutricionales.

Las EI producidas por cepas con CMI para la penicilina > 0,1 y < 0,5 µcg/ml o por cepas "tolerantes" (relación CMB/CMI superior a 32:1) se tratan con la pauta 3 especificada en la TABLA 1.4 utilizando la combinación de penicilina y un aminoglucósido, según las últimas recomendaciones de la American Heart Association²⁸⁸. Sin embargo, posiblemente también sería efectiva la pauta 2, utilizando dosis altas de penicilina³⁰⁰. Los estreptococos del grupo viridans que tienen ciertos requerimientos nutricionales (piridoxina y cisteína) presentan con frecuencia tolerancia a la penicilina y son muy difíciles

de tratar, por lo que se recomienda efectuar el tratamiento descrito en la pauta 3³⁰¹.

7.1.3.3. Enterococos y estreptococos resistentes a la penicilina (CMI \geq 0,5 μ g/ml)

Los enterococos y un 15-20% de cepas de estreptococos del grupo viridans son resistentes a la penicilina (CMI \geq 0,5 μ g/ml). Los enterococos son más resistentes que los estreptococos del grupo viridans y *S. bovis* a la penicilina, con CMIs de 10 a 100 veces más altas y CMB hasta 100 veces superior a la CMI. Además *E. faecium* tiene una CMI para penicilina más elevada que *E. faecalis*. No se dispone de antibióticos bactericidas frente a *Enterococcus* spp, por lo que el tratamiento de este germen requiere la asociación de penicilina, ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido. Aunque el antibiograma muestre resistencia del germen al aminoglucósido (estreptomina o gentamicina) éste debe administrarse si la CMI no es $> 2000 \mu$ g/ml, ya que se ha comprobado que por debajo de esta concentración pueden obtenerse efectos bactericidas sinérgicos al combinarlos con beta-lactámicos²⁸⁸.

El tratamiento de la EI enterocócica se especifica en la **TABLA 1.6**. La pauta de elección es la administración de penicilina G sódica y un aminoglucósido (estreptomina o gentamicina) durante 4 semanas. La ampicilina es 2-4 veces más activa que la penicilina *in vitro* por lo que algunos

autores prefieren este antibiótico, aunque no existen diferencias claras *in vivo*. Es muy importante determinar si el enterococo tiene alto nivel de resistencia a la estreptomycinina, ya que de un 20% a un 50% de cepas de enterococos son altamente resistentes a la estreptomycinina (CMI \geq 2000 $\mu\text{g/ml}$). En estos casos debe administrarse gentamicina durante el mismo tiempo. Por tanto, como hasta ahora no existían cepas de enterococos con alto nivel de resistencia a la gentamicina, éste es el aminoglucósido que debe asociarse a la penicilina o ampicilina cuando el laboratorio de microbiología no pueda determinar este tipo de resistencia. Pueden obtenerse buenos resultados con tratamientos de 4 semanas, con un índice global de recidivas del 15-25% (mucho mas alto que para *S. grupo viridans*), ya que es un germen de difícil manejo. Los aminoglucósidos deben mantenerse durante todo el tratamiento. El tratamiento debe prolongarse durante 6 semanas en las siguientes situaciones en las que se ha visto un mayor número de recidivas con tratamientos de 4 semanas:

A) Evolución clínica previa al tratamiento superior a los 3 meses, afectación mitral, presencia de grandes vegetaciones ecocardiográficas, o metástasis sépticas.

B) En la EI sobre válvula protésica.

En estas situaciones el aminoglucósido puede mantenerse durante las 6 semanas, si bien hay estudios donde se ha

visto que un periodo de 4 semanas con estos fármacos probablemente sea suficiente³⁰².

En caso de alergia a la penicilina no deben utilizarse las cefalosporinas, ya que son inactivas. La pauta aconsejada en estos casos es la de vancomicina asociada a estreptomina o gentamicina, según la sensibilidad antibiótica, ya que también existe sinergia.

TABLA 1.6 Tratamiento antibiótico de la endocarditis por *Streptococcus grupo viridans* resistente a la penicilina (CMI \geq 0,5 μ g/ml) y enterococos.

ANTIBIOTICO	DOSIS Y VIA	DURACION (sem)
1. Penicilina G sódica	20-30 millones U/24 h. en 6 dosis IV	4 - 6
y estreptomina	7,5 mg/kg (no más de 500 mg)/12 horas IM	4 - 6
ó gentamicina	1 mg/kg (no más de 80 mg)/8 horas IV ó IM	4 - 6
2. Ampicilina	12 g/24 horas en 6 dosis IV	4 - 6
y estreptomina	7,5 mg/kg (no más de 500 mg)/12 horas IM	4 - 6
ó gentamicina	1 mg/kg (no más de 80 mg)/8 horas IV ó IM	4 - 6

En los últimos 10 años se han publicado una serie de cambios en el patrón de sensibilidad antibiótica de los enterococos que pueden modificar en un futuro este esquema terapéutico³⁰³. En primer lugar, en 1979³⁰⁴ se identificaron las primeras cepas de enterococos con alta resistencia a la gentamicina (CMI \geq 2000 μ g/ml), que en la actualidad pueden observarse en algunos hospitales hasta en un 14% de casos³⁰⁵⁻³⁰⁹. Esta resistencia se observa tanto en *E. faeca-*

lis como en *E. faecium*, está mediada por plásmidos y puede transferirse de una cepa a otra por conjugación^{310,311}. En estos casos, los enterococos suelen ser resistentes a la estreptomicina, gentamicina y kanamicina (y, por lo tanto a la amikacina). No deben utilizarse de forma rutinaria otros aminoglucósidos, ya que, por ejemplo, la combinación de penicilina y tobramicina no es sinérgica para *E. faecium*³¹². Deben obtenerse las CMI de todos los aminoglucósidos, ya que en ocasiones no todos muestran alta resistencia. Así, en un 1-33% de casos, cepas de enterococos con alta resistencia a la gentamicina pueden tener una CMI para estreptomicina

< 2000 µg/ml, por lo que podría utilizarse. En caso contrario, no se conoce el tratamiento ideal. Se aconseja utilizar daptomicina, quinolonas u otro antibiótico con actividad demostrada *in vitro* y que han mostrado buenos resultados en estudios experimentales³¹³⁻³¹⁵, aunque no hay estudios disponibles en humanos. También se ha ensayado la administración de dosis altas de penicilina (20-40 millones/día) ó ampicilina (12-24 g/día) durante 8-12 semanas, incluso en infusión continua³¹⁶, pudiendo ser necesaria la cirugía para alcanzar la curación³¹⁷.

En segundo lugar, en 1983³¹⁸ se publicaron los primeros casos de enterococos resistentes a la penicilina como consecuencia de la producción de beta-lactamasas mediadas por plásmidos, que pueden transmitirse por conjugación. Aunque es infrecuente³¹⁹, en estos casos el tratamiento de

elección es la vancomicina asociada a un aminoglucósido o bien la administración de inhibidores de la beta-lactamasa (ácido clavulánico o sulbactam)^{314,320-322}. Finalmente, en 1988 se publicaron los primeros casos de enterococos resistentes a la vancomicina y teicoplanina^{323,324}. Esta resistencia está mediada por plásmidos y aunque estos aislamientos pueden ser sensibles a quinolonas y daptomicina, el tratamiento con estos antibióticos parece poco esperanzador^{325,326}.

7.1.3.4. *Staphylococcus aureus*

El tratamiento para la endocarditis estafilocócica se resume en las **TABLAS 1.7** y **1.8**. La mayoría de las cepas de *S. aureus* producen betalactamasas y son resistentes a la penicilina (que en caso contrario, sería el antibiótico de elección), con CMI_s $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$, por lo que el tratamiento debe realizarse con una penicilina resistente a la penicilinasas (cloxacilina, ya que la meticilina es muy tóxica) o una cefalosporina de primera generación (cefalotina, cefazolina) durante 4 semanas (**TABLA 1.7** pauta nº 1)^{287,288,327,-328}. En caso de alergia a la penicilina puede administrarse una cefalosporina de primera generación o mejor vancomicina, por la posibilidad de reacciones cruzadas.

Se aíslan con cierta frecuencia cepas de *S. aureus* tolerantes a meticilina, en los que la CMB está muy por encima de la CMI, recomendándose en un primer momento la vancomi-

cina como tratamiento de elección para estas cepas. Sin embargo, se ha visto que este fenómeno detectado *in vitro* depende mucho del modo en que se realice el test³²⁹, por lo que el significado clínico de esta hallazgo es incierto. Se ha visto también que estos organismos no escapan a la acción bactericida de los beta-lactámicos, ya que si se incuban durante 48 horas con el antibiótico, son aniquilados a concentraciones similares a la CMI³³⁰. En el modelo experimental, el tratamiento con meticilina fue igualmente efectivo en cepas tolerantes y no tolerantes en un estudio³³¹ y menos efectivo en otro³³², si bien se utilizaron diferentes criterios en la definición de tolerancia. Los estudios clínicos retrospectivos en los que se ha sugerido que el fenómeno de la tolerancia se correlacionaba con una disminución en la eficacia antibiótica de las penicilinas isoxazólicas, no parecen muy convincentes^{333,334} y además en otros estudios (tanto retrospectivos como prospectivos), se vio que combinaciones de antibióticos que según el antibiograma eran los más bactericidas frente a cepas tolerantes, no conseguían un resultado superior al de la pauta clásica que incluye una penicilina isoxazólica^{279,335,336}. Por ello, mientras no entendamos mejor el fenómeno de la tolerancia en este germen, lo más prudente parece mantener el tratamiento con cloxacilina en las cepas tolerantes, añadiendo no obstante otro fármaco, como un aminoglucósido ó rifampicina (si las cepas muestran sensibilidad), ya que se ha visto que la efectividad con esta combinación es mayor^{279,337,338} y quizás lo más recomendable sea prolongar el

tratamiento 6 semanas en los casos de EI sobre válvulas izquierdas.

Si *S. aureus* es meticilín-resistente (CMI \geq 12 mcg/ml), el antibiótico de elección es la vancomicina ^{339,340} **TABLA 1.8** pauta nº 1), no estando indicadas las cefalosporinas, ya que aunque el germen puede mostrarse sensible in vitro, se ha visto que por cada 10^6 ufc de *S. aureus* meticilín-resistente, puede haber una resistente a cefalosporinas, que no se vería reflejada en el antibiograma³⁴¹. Esta subpoblación resistente sería la predominante al cabo de unos días de tratamiento (en los que las colonias sensibles serían aniquiladas), explicando los fracasos terapéuticos observados con las cefalosporinas en cepas que eran teóricamente sensibles al inicio del tratamiento³⁴². Por ello, es preferible considerar a las cepas meticilín-resistentes de *S. aureus* como resistentes a todo tipo de beta lactámicos (por mecanismo diferente a la producción de beta-lactamasas).

La teicoplanina es un reciente glucopéptido que en ya en los primeros estudios experimentales demostró ser efectivo frente a cocos grampositivos y *Enterococcus* spp.^{314,322,343-345}. Al ser un fármaco reciente y no estar estandarizada la dosis, en algunos estudios clínicos se produjeron malos resultados^{346,347}. Sin embargo a dosis altas (7-14 mg/K/d) y durante el tiempo adecuado, el índice de curaciones es similar al obtenido por la vancomicina en numerosos estudios clínicos³⁴⁸⁻³⁵⁴. Dadas sus claras ventajas frente a la

vancomicina (menor toxicidad, una sola dosis, utilización de la vía intramuscular...), es un fármaco que debe también tenerse presente, si bien no puede ser considerado como de primera elección.

Varios estudios han evaluado el papel de los aminoglucósidos en el tratamiento de la EI por *S. aureus*. En estudios experimentales se ha demostrado repetidamente que la combinación de penicilina y un aminoglucósido erradicaba las cepas de *S. aureus* de las vegetaciones más rápidamente que la penicilina sola³⁵⁵⁻³⁵⁷. En estudios clínicos se ha visto que la asociación de una penicilina isoxazólica y un aminoglucósido reduce los días de bacteriemia y fiebre, normalizándose antes la leucocitosis, pero sin disminuir la mortalidad cuando se compara con los pacientes tratados tan solo con cloxacilina^{276,335,336}. Actualmente se aconseja asociar inicialmente un aminoglucósido durante un corto periodo de tiempo (3-5 días), pues así se acorta el periodo febril con mínimos efectos nefrotóxicos³⁵⁸.

El papel de la rifampicina en el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* está poco definido. Aunque es el antibiótico más activo *in vitro* frente a este microorganismo, no puede administrarse solo por la aparición de cepas resistentes y, por otra parte, su asociación con los antibióticos beta-lactámicos o la vancomicina muestra *in vitro* y en los animales de experimentación, resultados contradictorios que abarcan la sinergia, la indiferencia e

incluso el antagonismo³⁵⁹⁻³⁶². Sin embargo, los resultados clínicos han sido generalmente buenos, viéndose un importante aumento del poder bactericida del suero al administrarla y lográndose éxitos terapéuticos en endocarditis que previamente no habían respondido al tratamiento antibiótico inicial^{337,358}. Esta aparente discordancia podría explicarse por las excelentes propiedades farmacocinéticas de la rifampicina que le permitirían, *in vivo*, superar la tendencia hacia el antagonismo visto *in vitro* frente a betalactámicos y glucopéptidos. Teniendo en cuenta que posee importantes efectos secundarios (colestasis, nefrotoxicidad, rash cutáneo) es preferible no darla rutinariamente para *S. aureus* salvo en dos situaciones clínicas: cuando con el tratamiento convencional no hay respuesta y se obtiene un poder bactericida del suero inadecuado, con el fin de aumentarlo, y cuando el paciente tiene abscesos que pudieran justificar la persistencia o la recidiva de la endocarditis, ya que difunde muy bien a su interior.

La duración total del tratamiento en la EI izquierda es de 4 semanas, aconsejándose la prolongación a 6 semanas o más si la EI asienta sobre válvula protésica, si la cepa es tolerante a las penicilinas isoxazólicas o si hay metástasis sépticas (artritis, absceso esplénico, renal...). Algunos autores también recomiendan 6 semanas si las vegetaciones ecocardiográficas son de gran tamaño. En todos estos casos es también preferible mantener el aminoglucósido 2 semanas y añadir en algunas ocasiones rifampicina

(TABLAS 1.7 y 1.8, pauta nº 2). En la EI sobre corazón derecho no parece necesario tanto tiempo. En efecto, la EI por *S. aureus* meticilín-sensible sobre válvula tricúspide y/o pulmonar es muy frecuente en drogadictos, habiéndose observado con relativa frecuencia curaciones sin completar las 4-6 semanas de tratamiento prescrito inicialmente, como consecuencia de las fugas del hospital de estos pacientes. Este hecho y la baja tasa de mortalidad (5-10%) de esta EI, motivaron estudios con tratamientos más cortos. Así, en 1980, Parker y Fossieck³⁶⁴ trataron este tipo de endocarditis durante dos semanas con una penicilina isoxazólica por vía intravenosa, aunque luego se continuaba el tratamiento por vía oral durante 4 semanas más. Chambers et al³⁶⁵ demostraron sin embargo en 1988, que era posible tratar con éxito la endocarditis derecha con tan sólo dos semanas de tratamiento intravenoso utilizando la combinación de cloxacilina y aminoglucósido. Estos resultados han sido confirmados posteriormente por otros autores^{366,367}, si bien deben excluirse los pacientes con ciertos criterios de gravedad tales como afectación renal, existencia de embolismos sépticos en territorio sistémico, afectación concomitante de válvulas izquierdas, fracaso hemodinámico, etc. Tampoco es recomendable esta pauta corta en los casos de *S. aureus* meticilín-resistentes, ya que se ha visto que la vancomicina no es tan rápidamente bactericida, por lo que los fracasos terapéuticos son mucho mayores si el tratamiento no se prolonga 4 semanas al menos^{368,369}.

Una combinación atractiva por su facilidad de administración es la de ciprofloxacino y rifampicina. Aunque hay datos de antagonismo entre estos dos fármacos *in vitro*, varios estudios farmacocinéticos y experimentales habían mostrado su efectividad *in vivo*³⁷⁰⁻³⁷², por lo que en 1989 Dworkin³⁷³ utilizó esta combinación en humanos, con buenos resultados. Un problema serio es el alto índice de resistencia de las cepas de *S. aureus* a las quinolonas, inclusive durante el tratamiento, tal como se ha señalado en estudios experimentales y también en numerosas situaciones clínicas³⁷⁴⁻³⁷⁶. Aunque el hecho de asociar rifampicina se ha visto que disminuye la aparición de resistencias, no es desde luego, una pauta indicada de primera elección.

TABLA 1.7. Tratamiento antibiótico de la EI por *S. aureus* meticilín-sensible.

ANTIBIOTICO	DOSIS Y VIA	DURACION (sem)
1. Cloxacilina ¹ ó cefalotina y gentamicina (opcional)	2 g IV cada 4 horas 2 g IV cada 4 horas 1 mg/kg (no más de 80 mg)/8 horas IV ó IM	4 - 6 4 - 6 3 - 5 días
2. Cloxacilina y gentamicina y rifampicina ²	2 g IV cada 4 horas 1 mg/kg (no más de 80 mg)/8 horas IV ó IM 300 mg oral cada 12 h.	4 - 6 2 4 - 6
3. Cloxacilina y gentamicina ³	2 g IV cada 4 horas 1 mg/kg (no más de 80 mg)/8 horas IV ó IM	2 2
4. Ciprofloxacino y rifampicina ⁴	750 mg oral/12 horas 300 mg oral/12 horas	4 4

¹ : Si el estafilococo es sensible a la penicilina ($CMI \leq 0,1$ mcg/ml) se sustituye la cloxacilina por penicilina G sódica durante 4-6 semanas. En caso de alergia a penicilina debe usarse vancomicina o cefalosporinas de 1ª generación, salvo en caso de anafilaxia demostrada a beta-lactámicos (posibilidad de reacción cruzada).

² : La rifampicina se recomienda en infecciones por *Staphylococcus* coagulasa-negativos. Su eficacia en infecciones por *S. aureus* es controvertida, aunque puede usarse en situaciones especiales (leer en el texto)

³ : Esta pauta solo debe usarse en casos de EID no graves, excluyéndose pacientes con compromiso de válvulas izquierdas deterioro hemodinámico, embolismos en territorio sistémico (no se excluyen los embolismos pulmonares) y fracaso renal.

⁴ : Esta pauta debe reservarse también para casos de EID no graves en situaciones especiales, por el potencial riesgo de desarrollo de resistencias. Deben medirse periódicamente los niveles plasmáticos de ciprofloxacino.

TABLA 1.8. Tratamiento antibiótico de la EI por *S. aureus* meticilín-resistente.

ANTIBIOTICO	DOSIS Y VIA	DURACION (sem)
1. Vancomicina ó teicoplanina	30 mg/kg (no más de 2 g)/24 h. en 4 dosis IV	4 - 6
	7-14 mg/kg/24 h en 1 ó 2 dosis IV ó IM	4 - 6
2. Vancomicina y	30 mg/kg (no más de 2 g)/24 h. en 4 dosis IV	4 - 6
gentamicina y	1 mg/kg (no más de 80 mg)/8 h. IV o IM	4 - 6
rifampicina ¹	300 mg oral cada 12 h.	2

¹: Esta pauta se recomienda en casos de EII grave o complicada y también en los casos sobre válvula protésica

7.1.3.5. Estafilococos plasmacoagulasa-negativos (*S. epidermidis* y otros)

S. epidermidis es el agente etiológico más frecuente en las EI protésicas. Más del 75% de *S. epidermidis* aislados durante los 12 primeros meses que siguen al recambio

valvular son meticilín-resistentes, mientras que a partir del primer año sólo lo son el 25%^{57,377}. El tratamiento de la EI por *S. epidermidis* meticilín-sensible se realiza con una penicilina isoxazólica (9-12 g/día) ó con penicilina G (20 millones de unidades/día) en los excepcionales casos en que sea sensible a ésta. El tratamiento de la EI por *S. epidermidis* meticilín-resistente (CMI $\geq 2 \mu\text{g/ml}$) se realiza con la asociación de vancomicina y rifampicina durante 6 semanas, añadiendo un aminoglucósido durante las dos primeras semanas (TABLA 1.8 pauta nº 2). Esta asociación es la que ha demostrado mayor efectividad en estudios experimentales y clínicos, previniéndose con la triple asociación la posible emergencia de resistencia a la rifampicina³⁵⁸⁻³⁸¹. La duración del tratamiento oscilará entre 4 semanas en los casos sobre válvula nativa y 6 semanas en las situaciones en las que la endocarditis asiente sobre válvula protésica. Si aparece una complicación o la infección recidiva, debe plantearse el tratamiento quirúrgico, al tiempo que se mantiene el tratamiento médico durante 8 semanas.

Algunas cepas de *S. epidermidis* muestran heterorresistencia y sólo una pequeña proporción de estas bacterias (una de cada 10) expresa la resistencia en ausencia de exposición al antibiótico³⁷⁷. Cuando se exponen a la meticilina, se observa resistencia a las 48-72 horas, lo cual parece una predisposición genética de este germen. Los test que emplean inóculos bajos (10^5 en vez de 10^7) o los que

requieren crecimiento rápido (menos de 72 horas) como el de difusión en agar, no detectan la población resistente de crecimiento lento. Por ello, en ocasiones la respuesta clínica a estos antibióticos es mala, aunque los antibiogramas muestren sensibilidad a las penicilinas isoxazólicas y cefalosporinas. En caso de presentar meticilín-resistencia, aún cuando el antibiograma muestre sensibilidad a las cefalosporinas, la cepa debe de considerarse resistente a todos los beta-lactámicos. La reciente aparición de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a la vancomicina es motivo de preocupación dada la ausencia de alternativas terapéuticas.

7.1.3.6. Cocos gram-negativos

La EI por meningococo y gonococo puede ser tratada con éxito con penicilina G (18-24 millones/día) durante 4 semanas. La ceftriaxona se ha mostrado eficaz en la endocarditis gonocócica y podría ser el tratamiento de elección en los casos resistentes a la penicilina.

7.1.3.7. Bacilos gram-negativos aerobios y anaerobios

Son poco frecuentes (< 10%), afectan sobre todo a pacientes drogadictos y a enfermos con prótesis valvulares y tienen una mortalidad elevada. El tratamiento se realiza de acuerdo con los estudios de sensibilidad *in vitro* asociando un antibiótico beta-lactámico) generalmente ureidopenicilina

o cefalosporina de 3ª generación) y un aminoglucósido durante 4-6 semanas. En todos los casos debe evaluarse el tratamiento quirúrgico ya que si bien en el corazón derecho el tratamiento antibiótico puede ser curativo, en el lado izquierdo el recambio valvular es lo más habitual. Así, mientras que en la endocarditis tricuspídea las vegetaciones contienen del orden de 10^{7-8} UFC/g de tejido endocárdico, en las vegetaciones aórticas es frecuente rebasar la cifra de 10^{10} . Si a esto unimos la dificultad que tiene el antibiótico para alcanzar el centro de la vegetación (con lo cual es difícil que por ejemplo un aminoglucósido logre concentraciones varias veces por encima de la CMI del germen), la casi ausencia de PMN (que se hace más patente en las vegetaciones izquierdas) y la alta tensión de O_2 (que parece favorecer la producción de exopolisacárido en algunas cepas de Gram negativos), es fácil entender que la localización de la endocarditis influya decisivamente en el tratamiento y pronóstico final³⁸².

En las EI por *E. coli* o *Proteus mirabilis* el tratamiento de elección es ampicilina o cefotaxima y un aminoglucósido; en las EI por *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp y *Serratia marcescens* se aconseja administrar una cefalosporina de tercera generación asociada a un aminoglucósido. En la EI por *Pseudomonas aeruginosa* el tratamiento aconsejado es la combinación de una ureidopenicilina (piperacilina, azlocilina) o una cefalosporina de tercera generación antipseudomónica (ceftazidima) asociada a altas dosis de aminoglucósido (3 mg/k/8 h.) durante 6 semanas como mínimo^{383,384}.

La EI por *Haemophilus* spp, *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Cardiobacterium hominis* y *Salmonella* spp se tratan con ampicilina y un aminoglucósido durante 4 semanas³⁸⁵. Si el germen es resistente a ampicilina, ésta se sustituye por otro beta-lactámico de acuerdo con el antibiograma.

La EI por microorganismos anaerobios es rara, se acompaña de una elevada mortalidad y está generalmente producida por cocos gram-positivos anaerobios (*Peptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp) seguidos de *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium* spp. Si participa *B. fragilis* se aconseja utilizar metronidazol³⁸⁶, siendo el imipenem una alternativa razonable. De lo contrario, el antibiótico de elección es la penicilina G sódica³⁸⁷, manteniéndose en ambos casos el tratamiento durante 6 semanas.

7.1.3.8. Hongos

El tratamiento de la Ei fúngica plantea dificultades especiales, porque las vegetaciones suelen adquirir gran tamaño y la concentración de antifúngico en el seno de las mismas es baja. Por otra parte, estos fármacos poseen un margen terapéutico muy estrecho, por lo que no es posible aumentar las dosis. La supervivencia de la EI por *Candida* spp y de la EI por *Aspergillus* spp es inferior al 25% y 5% respectivamente. Después de iniciar el tratamiento con dosis plenas de anfotericina B es necesario efectuar el

recambio de válvulas izquierdas o valvulectomía de las derechas sin que la demora sea superior a 7-10 días, y a continuación, seguir con el mismo tratamiento entre 6 y 8 semanas (2-4 g. de anfotericina B de dosis total). Finalizado el tratamiento es necesario controlar al paciente durante un periodo de tiempo muy prolongado, puesto que se han observado recidivas hasta 20 meses después. Las ventajas de asociar 5-fluorcitosina o rifampicina con anfotericina B con el fin de obtener un efecto sinérgico no están claras. Recientemente la introducción de nuevos imidazoles (fluconazol, itraconazol), mucho menos tóxicos que la anfotericina B, podría abrir nuevas perspectivas si bien su papel aún está por definir³⁸⁸.

7.1.3.9. *Coxiella burnetii*

Aunque multitud de tratamientos han sido propuestos, la doxiciclina (100 mg po/12 h.) sigue siendo el fármaco principal frente a este germen³⁸⁹⁻³⁹¹. Utilizado como monoterapia mejora claramente los síntomas clínicos pero no es capaz por si solo de erradicar el germen, que puede ser aislado de la vegetación incluso después de 4 años de tratamiento ininterrumpido³⁹⁰. La causa radica en que ningún antimicrobiano parece tener efecto bactericida en el interior del lisosoma celular, que es donde se acantona *Coxiella burnetii*, ya que el pH ácido disminuye la actividad del fármaco³⁹². Se han propuesto dos vías para intentar paliar esto. Una de ellas es el asociar otro fármaco a la

doxiciclina, habiéndose utilizado lincomicina, cotrimoxazol, rifampicina y quinolonas³⁹³⁻³⁹⁷, con lo cual el número de recidivas es menor¹²⁸. Otra posibilidad, aún en desarrollo, es tratar de alcalinizar el medio lisosomal con cloroquina, ya que se ha visto que la doxiciclina a Ph próximo a 6 alcanza actividad bactericida, por lo que ésta combinación sería de gran eficacia³⁹⁸. La duración del tratamiento es un tema controvertido pero hoy se acepta que la duración mínima no debe ser inferior a un año. En los casos intervenidos mediante cirugía posiblemente ese periodo sea suficiente, pero en los no intervenidos las recidivas son muy frecuentes en aquellos pacientes con tratamientos inferiores a tres años. La monitorización de los niveles de Ac en fase I mediante medición de los niveles de Ig G y IgA por IFI es fundamental. Los títulos empiezan a descender muy lentamente entre 3 y 5 años después de tratamiento antimicrobiano ininterrumpido y se puede considerar curada la endocarditis cuando son inferiores a 1/200 los títulos de Ig G y negativos los de Ig A. La terapia con doxiciclina y cloroquina parece esperanzadora, con buenos resultados al cabo de 1 año de tratamiento, pero es necesario un seguimiento más prolongado antes de extraer conclusiones definitivas³⁹⁹.

7.1.3.10. Otros microorganismos

La EI por difteromorfos se trata con penicilina G (24 millones/día) y gentamicina (1,5 mg/kg/8 horas) durante 6

semanas. Si el germen es resistente a la penicilina G, el antibiótico de elección es la vancomicina⁴⁰⁰.

La EI por *Brucella* spp, relativamente frecuente en nuestro medio hasta hace pocos años, se trata con la asociación de tetraciclinas, estreptomina, rifampicina y/o cotrimoxazol y casi siempre requiere recambio valvular para la curación⁴⁰¹. El tratamiento debe mantenerse un tiempo mínimo de 2 meses tras la intervención quirúrgica.

7.1.3.11. EI con hemocultivos negativos

La EI cursa con hemocultivos negativos en un 10% aproximadamente de casos. En esta situación deben tenerse en cuenta las siguientes causas:

a) Administración previa de antibiótico: es la causa más frecuente. Con una sola dosis de los mismos los hemocultivos pueden negativizarse durante dos semanas. La adición de beta-lactamasas y resinas que inactivan a los aminoglucósidos puede mejorar el rendimiento de los cultivos¹⁹⁸. Conviene además efectuar cultivos en medios hipertónicos para detectar bacterias con defectos en su pared (formas L ó protoplastos).

b) EI por gérmenes de crecimiento exigente y/o lento: microorganismos del grupo HACEK, estreptococos con dependencia nutricional (piridoxina y cisteína), *Brucella* spp,

anaerobios, y ocasionalmente *Corynebacterium* spp, *S. epidermidis* y *Candida* spp.

c) EI por parásitos intracelulares obligados que no crecen en medios sintéticos: *C. burnetii*, *Chlamydia psittaci* y quizás virus.

d) Endocarditis por *Aspergillus* spp ó micobacterias.

En estos casos deben efectuarse varias tandas de hemocultivos, utilizar medios con resinas si el paciente ha recibido antibióticos y guardar los cultivos un mínimo de 3 semanas. Deben realizarse asimismo técnicas serológicas para *Brucella* spp, *Coxiella burnetii* y *Chlamydia psittaci*.

Desde el punto de vista práctico, si el paciente responde favorablemente al tratamiento antibiótico empírico administrado según el grupo de riesgo (ver antes), éste debe mantenerse durante 6 semanas. En caso contrario, si el paciente persiste febril a las dos semanas o existe un deterioro hemodinámico, debe replantearse el diagnóstico y valorar la necesidad de tratamiento quirúrgico, puesto que esta situación se acompaña de una elevada morbilidad y mortalidad⁴⁰². Evidentemente deben descartarse otras entidades infecciosas y no infecciosas que pudiesen estar influyendo en el mantenimiento de la fiebre^{250,403}.

7.1.4. MONITORIZACION DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

Si el tratamiento instaurado, de acuerdo con los resultados microbiológicos es eficaz, los hemocultivos de control efectuados a los 2-3 días deben ser negativos y la fiebre debe desaparecer en 3-7 días. Su persistencia suele ser el primer síntoma de que el proceso no evoluciona satisfactoriamente²⁵⁰. Deben considerarse las siguientes situaciones:

- a) Existencia de absceso paravalvular o miocárdico

- b) Existencia de embolismos pulmonares complicados (absceso, empiema) o sistémicos (esplénicos, renales, osteoarticulares, cerebrales...)

- c) Infección por un germen tolerante o resistente al tratamiento empleado.

- d) Complicación del tratamiento: flebitis o sepsis por catéter, sobreinfección por hongos o fiebre por antibióticos.

Una situación particular que debe siempre tenerse en cuenta en el tratamiento de la EI es que, a pesar de que el germen sea sensible al antibiótico utilizado y las dosis del mismo sean correctas, éste puede resultar ineficaz o parcialmente efectivo debido a varios de los mecanismos comentados anteriormente (mala penetración del antibiótico al interior

de la vegetación, tolerancia, aumento de la CMI por efecto inóculo, desarrollo de resistencias durante el tratamiento). Por ello, en todos los casos debe determinarse la CMI y la CMB del microorganismo aislado para los antibióticos a los que habitualmente es sensible. Por otra parte, una forma indirecta de medir la actividad del antibiótico en la vegetación es determinar el poder bactericida del suero (PBS), que en gran parte depende de la concentración plasmática del antibiótico. Se entiende por PBS la máxima dilución a que el suero del paciente, obtenido tras la administración del antibiótico (pico) o inmediatamente antes de la siguiente dosis (valle), destruye a la bacteria *in vivo*. La correlación de un buen PBS con la curación microbiológica del proceso ha sido siempre un tema controvertido. En dos estudios recientemente publicados, utilizando métodos estandarizados se observó una correlación entre el título del PBS y la curación microbiológica de los pacientes. En uno de ellos⁴⁰⁴ no se observaron fracasos terapéuticos cuando los PBS pico y valle fueron $\geq 1/64$ y $\geq 1/32$ respectivamente. En el otro trabajo⁴⁰⁵ tampoco se observaron fracasos cuando se obtuvo un PBS pico $\geq 1/32$ en presencia de suero humano al 50%. Por tanto parece razonable intentar alcanzar en todos los casos un título de al menos $1/8 - 1/16$. Sin embargo, cuando el germen responsable de la EI es un coco grampositivo (y sobre todo, si es un *Streptococcus* grupo viridans) y el antibiótico utilizado un beta-lactámico con CMI y CMB frente al mismo adecuadas, no es necesario medir este parámetro, porque con las dosis

habituales de antibiótico se consigue un PBS $\geq 1/128$. Sin embargo, cuando la EI está producida por enterococos, bacilos gramnegativos, gérmenes resistentes o tolerantes a alguno de los antimicrobianos utilizados, se está empleando una asociación de antibióticos no habitual, no se utiliza la vía parenteral, la vegetación es de gran tamaño o no hay respuesta adecuada al tratamiento, es útil monitorizar el poder bactericida del suero o en su defecto, medir los niveles plasmáticos de los antimicrobianos utilizados para valorar mejor la eficacia del tratamiento. Hay que dejar bien claro sin embargo que la medición del PBS tiene un valor predictivo positivo alto, pero no así el negativo y que por tanto, el hecho de no alcanzar los títulos antes enunciados no quiere decir necesariamente que el paciente no vaya a curarse, por lo que la evolución clínica (persistencia de la fiebre, fenómenos embólicos, deterioro hemodinámico) debe siempre de primar en las decisiones sobre la modificación o no de los tratamientos⁴⁰⁶.

Otro aspecto a tener en cuenta es la toxicidad de los antibióticos, derivada de las altas dosis y períodos de tratamiento prolongados a que son sometidos los pacientes. La vancomicina debe administrarse lentamente durante 1 hora como mínimo para evitar los efectos secundarios debidos a la liberación de histamina. Deben monitorizarse los niveles plasmáticos de vancomicina y los aminoglucósidos, debido al estrecho margen terapéutico que tienen, especialmente en ancianos y pacientes con afectación renal u ótica. Los

niveles séricos *pico* y *valle* de la vancomicina y aminoglucósidos se muestran en la siguiente tabla:

TABLA 1.9 Niveles plasmáticos pico y valle de vancomicina y aminoglucósidos.

ANTIMICROBIANO	PICO (mcg/ml)	VALLE (mcg/ml)
Vancomicina	20 - 40	5 - 10
Estreptomicina	20 - 50	5 - 10
Gentamicina	6 - 10	0,5 - 2
Tobramicina	6 - 10	0,5 - 2
Netilmicina	6 - 10	0,5 - 2
Amikacina	15 - 25	2 - 5

La función renal debe evaluarse de manera periódica. Así mismo, debe practicarse semanalmente un hemograma, puesto que la administración de beta-lactámicos durante más de 2 semanas puede producir una leucopenia por mielotoxicidad dosis-dependiente ocasionalmente severa.

La EI puede recidivar dentro de las 4 semanas siguientes al tratamiento debido a gérmenes que sobreviven en estado metabólico inactivo en el seno de las colonias. En estos casos debe reiniciarse el mismo tratamiento, reevaluar la sensibilidad antibiótica del germen, considerar el tratamiento quirúrgico y mantener el tratamiento antibiótico durante 6-8 semanas. La recurrencia después de los 6 meses suele deberse a un nuevo germen.

7.1.5. ANTICOAGULACION

La anticoagulación no se recomienda en la EI sobre válvula nativa. Se ha visto que no previene los fenómenos embólicos ya que éstos son debidos a la fragmentación de las vegetaciones sépticas y no a la formación de coágulos⁴⁰⁷. Su utilización puede dar lugar en cambio a temibles complicaciones hemorrágicas como consecuencia de embolismos previos en SNC (muchos de ellos no detectables clínicamente) o a aneurismas micóticos que pueden romperse en cualquier momento sin previo aviso^{177,178,408}. Desde hace muchos años se sabe que la mejor manera de prevenir los embolismos en la EI es el tratamiento antibiótico precoz¹⁶⁰. En efecto, tras iniciar la terapia antimicrobiana se observa una importante reducción del número de embolizaciones, siendo muy infrecuentes después de la segunda semana de tratamiento^{177,178,187-190}.

En la EI protésica en cambio, el problema es más complejo ya que los pacientes portadores de prótesis mecánicas forman con facilidad trombos sobre su superficie, que luego son embolizados y hay estudios en los que se ha comprobado una mayor incidencia de fenómenos embólicos en pacientes con EI sobre prótesis que no estaban anticoagulados⁴⁰⁹⁻⁴¹¹. Parece pues prudente mantener la anticoagulación en estos pacientes ya que se ha visto que la anticoagulación en sí no favorece los fenómenos hemorrágicos en SNC^{412,413}. Ahora bien, es preciso por tanto descartar, en aquel paciente en

el que hemos decidido anticoagular, la presencia de embolismos previos o pequeñas hemorragias en SNC mediante TAC. Esto es importante porque hay que insistir en que no siempre son sintomáticos o, a veces, el único síntoma es una leve cefalea. Hay autores que propugnan incluso practicar una angiografía cerebral en todo paciente susceptible de anticoagulación para descartar la presencia de aneurismas micóticos que incluso obligarían a plantear el tratamiento quirúrgico^{160,185}. En aquellos pacientes en los que se compruebe la presencia de embolismos en SNC, lo más prudente es no anticoagular inicialmente e iniciar el tratamiento antimicrobiano. Dado que a las 2 semanas es muy improbable la recurrencia de embolizaciones por fragmentación de la verruga y el sangrado por las lesiones antiguas en SNC, si la arteriografía cerebral descarta aneurismas micóticos potencialmente sangrantes (hay aneurismas que también curan con tratamiento antimicrobiano) es aconsejable reiniciar la anticoagulación para evitar así la trombosis de la prótesis y los embolismos. En el caso de que exista un aneurisma que no parece resolverse, debe siempre considerarse la neurocirugía antes de anticoagular pues es posible el sangrado masivo inclusive después de la curación de la EI^{414,415}.

En caso de precisar anticoagulación un paciente con EI es preferible realizarla con heparina mientras dure la hospitalización ya que el control de los tiempos de coagulación (1,5 - 2 veces el tiempo parcial de trombo-

plastina parece la mejor recomendación) es mucho más fácil que con los dicumarínicos⁴¹¹.

Recientemente se ha publicado un estudio⁴¹⁶ en el que se refiere una menor incidencia de fenómenos embólicos e incluso una reducción en el tamaño de las vegetaciones utilizando agentes antiagregantes (aspirina). De todas formas, dado lo pequeño de la muestra, es difícil establecer conclusiones antes de realizar estudios más definitivos.

7.2. TRATAMIENTO QUIRURGICO

El principio general de no implantar material protésico sobre tejidos infectados retrasó el ensayo del tratamiento quirúrgico de la EI y así las primeras intervenciones⁴¹⁷ se realizaron para reparar daños causados por endocarditis ya curada desde el punto de vista microbiológico. Sin embargo, Kay en 1961⁴¹⁸ y sobre todo Wallace en 1965⁴¹⁹, demostraron que era posible la opción quirúrgica en pacientes gravemente enfermos y con infección activa. Desde entonces hasta nuestros días, el 95% de las más de 2.000 intervenciones publicadas se han realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico, obteniéndose porcentajes de supervivencia en el primer año que oscilan entre el 50 y el 60% de las primeras series⁴²⁰⁻⁴²³ y el 80-90% si se efectúa en las mejores condiciones en las series más recientes⁴²⁴⁻⁴³⁰. Estos resultados pueden considerarse

excelentes teniendo en cuenta la población estudiada, ya que el estado hemodinámico del paciente resulta ser la variable más importante de las que influyen la mortalidad quirúrgica precoz y, clasificados según su grupo funcional, los resultados precoces de la cirugía de la EI son comparables a los de la enfermedad valvular reumática^{421,-422}.

Un 25% de pacientes con EI precisarán tratamiento quirúrgico en el curso de la infección^{421,422}. Las indicaciones de reemplazo valvular universalmente aceptadas se desglosan a continuación:

a) Desarrollo de insuficiencia cardíaca. Su aparición en el curso de la EI es el motivo más frecuente de intervención quirúrgica^{74,169}. Si el fallo cardíaco es leve o ha sido precipitado por un factor intercurrente (arritmia paroxística, sobrecarga de volumen, fracaso renal...), puede iniciarse tratamiento médico y vigilar la evolución estrechamente dando un margen razonable para corregir dicho factor. Sin embargo, al menor deterioro debería recomendarse el recambio valvular antes de que el fracaso hemodinámico sea irreversible, pues los pacientes con insuficiencia cardíaca que sólo reciben tratamiento médico tienen una mortalidad muy elevada, que oscila entre 50-90% frente a aquellos en los que se realiza un tratamiento quirúrgico (10-20%), especialmente cuando la válvula afectada es la aórtica⁴³¹. Esta intervención puede hacerse de manera

electiva en un plazo razonable de 24-48 horas. Si la insuficiencia cardíaca se debe a la rotura de una valva o una cuerda tendinosa, el cuadro clínico es aparatoso, con edema agudo de pulmón y/o shock cardiogénico de difícil control médico, por lo que la intervención debería practicarse con la máxima urgencia. El ecocardiograma puede detectar precozmente la existencia de insuficiencia aórtica. Un cierre precoz de la válvula mitral (antes de la onda q del ECG), indica que la presión telediastólica del ventrículo izquierdo es muy elevada y en consecuencia, que existe insuficiencia valvular severa. Sin embargo el hecho de que el ecocardiograma inicial no muestre regurgitación valvular pronunciada no es necesariamente signo de buen pronóstico ya que hasta el 50% de los pacientes desarrollan fallo cardiaco en el transcurso de la infección⁴³². Por tanto se impone una cuidadosa y periódica evaluación hemodinámica clínica y ecográfica para detectar a tiempo los signos de fracaso cardiaco y actuar sin demora. La destrucción de la tricúspide casi nunca es indicación de tratamiento quirúrgico por deterioro hemodinámico.

b) Extensión local de la infección. La presencia de abscesos en el anillo valvular, especialmente frecuentes en la EI sobre válvula protésica, o miocárdicos, se acompaña de elevada mortalidad¹⁷¹⁻¹⁷⁴. Son más frecuentes en la válvula aórtica y en general, están producidos por gérmenes virulentos (*S. aureus*). Se manifiestan por la persistencia de la fiebre y la aparición de trastornos de la conducción

(bloqueos de rama o auriculo-ventricular). Estos pacientes deben monitorizarse y si progresa el bloqueo requieren la colocación profiláctica de un marcapasos. El absceso puede romperse al saco pericárdico o perforar el tabique inter-ventricular, originando un shunt izquierda-derecha con severo deterioro hemodinámico que exigirá intervención pronta.

c) Aparición de embolismos sistémicos. La aparición de embolismos periféricos una semana después de haber instaurado un tratamiento antimicrobiano adecuado, especialmente si son múltiples o afectan a un vaso de gran calibre puede requerir tratamiento quirúrgico, especialmente si las vegetaciones son de gran tamaño. Sin embargo, la decisión es difícil y debe individualizarse pues, de hecho, series necrópsicas han demostrado que los embolismos únicos son excepcionales⁴⁰⁸ y no está demostrado que pacientes que hayan tenido más de un episodio embolígeno tengan un peor pronóstico, ya que tras la primera semana de tratamiento, la incidencia de embolismos se reduce drásticamente.

d) Persistencia de la bacteriemia. Deben ser evaluados para tratamiento quirúrgico todos aquellos pacientes que tengan bacteriemia de más de una semana de evolución, a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico adecuado. *Staphylococcus aureus* y los bacilos gramnegativos (en particular *P. aeruginosa*, *S. marcescens* y *Brucella* spp) son los gérmenes

que con mayor frecuencia obligan a practicar un recambio valvular^{383,421,424,429,430}.

e) Infección por hongos. la endocarditis fúngica requiere tratamiento quirúrgico sin esperar a la respuesta al tratamiento médico. El enorme tamaño de sus vegetaciones, la alta incidencia de émbolos masivos en grandes vasos, la frecuente extensión intracardíaca de la infección y la poca efectividad del tratamiento antimicrobiano hacen inviable el tratamiento exclusivamente médico de esta entidad⁴³³⁻⁴³⁹.

f) Dehiscencia u obstrucción de prótesis valvular. La mayoría de autores consideran que casi todos los pacientes con endocarditis sobre válvula protésica, a excepción de la endocarditis protésica tardía estreptocócica, requieren recambio valvular para su curación^{421,422,439,440}. En general, las válvulas mecánicas requieren recambio valvular con mayor frecuencia que las bioprótesis⁴³⁹. La aparición de dehiscencia u obstrucción de la prótesis e insuficiencia cardíaca moderada es indicación de recambio valvular urgente. La persistencia de fiebre más de una semana después del inicio del tratamiento antimicrobiano, también debe hacer sospechar un absceso paravalvular y motivar la intervención antes de que se produzca el fracaso hemodinámico que a veces es rápido y fulminante^{441,442}. Asimismo, ante la sospecha de EI en un paciente portador de prótesis valvular (por ejemplo, fiebre persistente sin foco claro en el postoperatorio ó tras manipulación), debe instaurarse

con prontitud el tratamiento antibiótico, pues es posible esterilizar la prótesis si aún no ha desarrollado absceso anular⁷⁴.

g) El hallazgo de un **aneurisma micótico** o de **abscesos metastásicos** de gran tamaño (esplénicos, renales, cerebrales...) son otras indicaciones de tratamiento quirúrgico en diferentes localizaciones al corazón.

En el lado izquierdo puede efectuarse cirugía reparadora si la intervención es muy precoz⁴²⁶, o más frecuentemente, recambio valvular mediante prótesis biológica o metálica efectuando antes un amplio desbridaje anular y perianular con limpieza de la zona afecta. Las cavidades pueden cerrarse mediante los mismos puntos de la inserción de la prótesis valvular aunque si el defecto perianular creado es muy grande se puede cerrar mediante parche de dacrón^{443,444}. En caso de grandes defectos en la EI aórtica que creen discontinuidad aortovenricular, puede intentarse la translocación de la válvula aórtica con sustitución de aorta ascendente⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷ o la sustitución de la raíz aórtica mediante homoinjerto⁴⁴⁸⁻⁴⁵. Si el tejido extirpado demuestra gérmenes viables o existe evidencia histológica de infección activa, el tratamiento debe mantenerse durante 6 semanas; de lo contrario es suficiente con 2-4 semanas después de la extirpación. El riesgo de recidiva de la endocarditis en la prótesis implantada oscila entre el 5-10%^{420,421,431,451-453} siendo mayor si en el tiempo quirúrgico

la endocarditis aún está activa. No está justificado sin embargo demorar la intervención en presencia de deterioro hemodinámico intentando esterilizar la zona con el tratamiento antibiótico ya que el riesgo de recidiva es siempre menor que la mortalidad producida por el retraso quirúrgico^{74,169}. No parecen existir grandes diferencias en el tipo de prótesis implantada (metálica ó biológica), si bien hay trabajos en los que se especula que las prótesis metálicas son menos resistentes a la infección⁴⁵⁴. El índice de dehiscencia protésica (que obliga casi siempre a reintervención) suele estar alrededor del 10% y aumenta considerablemente si en el momento de la cirugía se observaron abscesos perivalvulares^{422,424,451-456}.

En el lado derecho puede ser necesario el recambio valvular pero a veces es suficiente con la vegetectomía o la valvulectomía simple⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹. Estas dos últimas técnicas son sencillas y han mostrado excelentes resultados, si bien un tercio de los pacientes desarrollarán a largo plazo una insuficiencia cardíaca que requerirá recambio valvular^{460,-461}. La actitud más prudente parece la vegetectomía o valvulectomía simple en un primer tiempo (siempre que sea técnicamente posible) y, si se precisa recambio quirúrgico, proceder a éste en un segundo tiempo⁴⁶².

Cabe recordar asimismo que la cirugía puede ser necesaria tiempo después de finalizado el episodio de endocarditis. Entre un 15 y un 25% de pacientes curados tan solo con

tratamiento médico precisarán más tarde cirugía de reparación valvular por fracaso cardiaco diferido sin que se comprueben datos de recidiva de la endocarditis^{421,431}. Esto hace que hasta un 40-60% de pacientes con EI puedan requerir cirugía en algún momento de su evolución⁴⁶³.

8. PRONOSTICO

Sin tratamiento, la EI tiene una mortalidad de casi el 100%. Con tratamiento adecuado, sobreviven aproximadamente el 70% de pacientes con EI izquierda sobre válvula nativa y el 50% con EI sobre válvula protésica. La EI derecha en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral tiene mejor pronóstico, alcanzándose índices de supervivencia superiores al 90%.

Los siguientes factores empeoran el pronóstico de la EI según las series más amplias publicadas^{3,27-30,35,36,49-51}:

1. Afectación izquierda y en particular aórtica o multivalvular.
2. Infección de válvula protésica
3. Edad avanzada.
4. Enfermedad subyacente grave.
5. Edad avanzada.
6. Fracaso renal de instauración aguda.
7. Deterioro hemodinámico a su ingreso.
8. Infección por *Staphylococcus aureus*, bacilos gram-negativos y hongos.
9. Complicaciones neurológicas
10. Retraso en la instauración de tratamiento (médico ó quirúrgico).

La insuficiencia cardíaca, los embolismos sistémicos en SNC, la rotura de aneurismas micóticos y las complicaciones del postoperatorio de cirugía cardíaca son hoy las principales causas de mortalidad⁴⁶⁴.

9. PROFILAXIS

El motivo para recomendar profilaxis antibiótica contra la EI estriba en que este proceso surge como consecuencia de la colonización de las válvulas cardiacas (generalmente defectuosas) por un determinado número de bacterias procedentes de otro foco. Esta bacteriemia causante de la colonización puede producirse tras ciertos procedimientos diagnóstico-terapéuticos y dado que la mayoría de los gérmenes responsables de la EI son susceptibles a antibióticos, es lógico pensar en utilizar estos antibióticos cuando se realicen las manipulaciones para así poder evitar la colonización de las estructuras valvulares y el desarrollo de la EI. Teniendo como base esta lógica e intuitiva afirmación, la profilaxis antibiótica frente a la EI se ha convertido en un procedimiento de rutina en la mayoría de los países desarrollados, si bien ningún estudio prospectivo ha demostrado que sea realmente efectiva⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁷.

Los experimentos con animales han proporcionado un método excelente para el estudio de la profilaxis frente a la EI en organismos vivos y en condiciones controladas. El desarrollo del modelo experimental de endocarditis en el conejo en los años 70^{79,80,82}, condujo a los primeros estudios experimentales sobre profilaxis. Los experimentos iniciales demostraron que antibióticos sistémicos podían prevenir la EI estreptocócica, incluso cuando el inóculo bacteriano era grande y un cuerpo extraño (catéter)

permanecía en el corazón^{468,469}. Algunas pautas, especialmente penicilina y aminoglucósido, vancomicina o incluso algunos beta-lactámicos solos demostraron especial eficacia frente a *Streptococcus viridans*⁴⁶⁹ por lo se recomendaron de cara a prescribir pautas profilácticas en humanos.

Los antibióticos pueden prevenir la EI por efecto bactericida ó dañándolas lo suficiente para que los mecanismos de defensa del huésped puedan destruirlas fácilmente. Estas acciones pueden ocurrir antes de que la bacteria entre en la corriente sanguínea (destruyéndola por ejemplo, en la cavidad oral⁴⁷⁰), en la corriente sanguínea (antes de que se adhieran al corazón), o incluso después de haberse adherido⁴⁷¹. También se ha visto que los antibióticos pueden disminuir la adherencia y que más de un mecanismo esté posiblemente implicado⁴⁷². Aunque la inyección intravenosa de cepas de *Streptococcus* spp se adhieren a las válvulas de animales de laboratorio inmediatamente⁴⁶⁸, la administración de antibióticos es todavía efectiva cuando se retrasa durante media hora, pero no cuando esto sucede después de 6 horas⁴⁷³. Esta observación estableció que la bacteria que ha alcanzado la valva, puede ser erradicada mediante una dosis única de antibiótico administrado con suficiente antelación y que no siempre es necesario prevenir la colonización, pues si ésta es muy precoz, una dosis de antibiótico puede evitar la progresión a endocarditis. Al contrario, una profilaxis efectiva con amoxicilina puede ser revertida tras la administración de penicili-

nasa 30 minutos después de la inyección del estreptococo⁴⁷⁴. El éxito o fracaso de la profilaxis se ha visto claramente relacionado con las condiciones de experimentación, especialmente con el tamaño del inóculo, con la especie y con la sensibilidad al antimicrobiano⁴⁷¹.

En otros experimentos, la profilaxis ha sido efectiva con antibióticos bacteriostáticos⁴⁷⁵ y con dosis subinhibitorias de antibióticos bactericidas^{472,476}. La tolerancia de algunas bacterias a la acción bactericida de los betalactámicos se ha asociado con una disminución en la eficacia de la profilaxis con estos antibióticos en animales^{477,478}.

Estos hallazgos experimentales se han aplicado luego a los humanos⁴⁷⁹ si bien deben tenerse en cuenta que existen marcadas diferencias. Así, el inóculo bacteriano utilizado habitualmente en la endocarditis experimental es mucho más alto que el producido en las bacteriemias detectadas en humanos. Por otra parte en los animales favorece mucho el desarrollo del proceso el hecho de dejar el catéter *in situ*. Si a esto unimos el hecho de que los animales pequeños generalmente eliminan más rápidamente los fármacos, puede concluirse razonablemente que una pauta profiláctica que se haya mostrado efectiva en el animal de experimentación, posiblemente lo sea también en el humano.

También se han realizado estudios en humanos. Se ha visto

que la administración de antibióticos reduce la posibilidad de recuperar bacterias en sangre después de manipulaciones dentales⁴⁸⁰⁻⁴⁸³. Sin embargo la bacteriemia no es eliminada completamente, posiblemente porque los antibióticos no matan o inhiben el crecimiento bacteriano inmediatamente^{482,483}. Pero una reducción en el número de aislamientos no indica necesariamente que la profilaxis vaya a tener éxito. Un estudio prospectivo con poder suficiente para determinar la eficacia de un régimen profiláctico necesitaría randomizar a más de 6.000 pacientes, todos con patología cardíaca y que fueran a sufrir manipulaciones dentales, ya que la posibilidad de desarrollar endocarditis tras una manipulación es muy baja, aún sin profilaxis.

En un estudio retrospectivo de 533 pacientes con prótesis valvulares que sufrieron manipulaciones dentales ó quirúrgicas, seis pacientes de 229 que no habían recibido profilaxis desarrollaron EI, mientras que no hubo ningún caso en 304 que sí la recibieron ($p= 0,04$)⁴⁸⁴. Dos estudios caso-control para la prevención de la endocarditis han sido realizados. En uno de ellos⁴⁸⁵, solo uno de 8 pacientes con endocarditis (13%) había recibido profilaxis, comparado con 15 de 24 pacientes controles (63%) con patología cardíaca predisponente similar ($p= 0,025$); estos resultados indican una eficacia protectora de la profilaxis de alrededor del 91%. Este estudio tiene no obstante serias limitaciones: solo 8 casos fueron examinados y por tanto una clasificación errónea de tan solo un caso hubiera servido para

invalidar la conclusión de los autores. Si tenemos en cuenta que dos casos tenían cultivos negativos y que en otros dos el intervalo entre el procedimiento dental y el diagnóstico de EI fue de 12 semanas, la probabilidad de error se incrementa. Finalmente, hay que reseñar que la profilaxis se definió como la aseveración, por parte de los pacientes, de que habían tomado algún antibiótico, pero sin que se pudiese comprobar que habían hecho correctamente alguna pauta profiláctica reconocida universalmente.

En otro estudio caso-control de 438 pacientes que representaban prácticamente todos los casos de EI diagnosticados en Holanda durante dos años, se concluyó que la profilaxis no era efectiva. Cuando este análisis se limitó al 13% de pacientes en los que la EI ocurrió 30 días después de una manipulación, había un efecto protector, pero los cálculos más optimistas indicaban tan solo un 49% de eficacia (sin significación estadística). Los autores concluían que la profilaxis probablemente no sea efectiva pero que si lo fuese, la reducción en el número total de casos de EI sería pequeño⁴⁸⁶.

Muchos casos de fallo aparente de la profilaxis antibiótica han sido documentados⁴⁸⁷⁻⁴⁹⁰. En la serie más amplia (52 casos), dos tercios de las bacterias causales eran sensibles a los antibióticos utilizados profilácticamente. Por ello, no puede concluirse que los fallos fueran debidos a

la resistencia bacteriana. Dado que el número total de pacientes que reciben profilaxis no se conoce, el porcentaje de fallos no puede ser calculado. Además siempre nos quedará la duda de si realmente son fallos de la profilaxis o más bien el resultado de bacteriemias que acaecieron un poco antes o un poco después (lógicamente sin profilaxis acompañante) de la maniobra que se tomó como referencia.

El 75% de los pacientes con endocarditis infecciosa tienen una anomalía cardíaca predisponente⁴⁹¹, aunque no en todos los casos esta anomalía es conocida por el paciente, el médico ó el dentista en el momento de la manipulación que requeriría profilaxis. La patología cardíaca sirve para identificar los mejores candidatos para profilaxis tras una cuidadosa consideración del riesgo para el desarrollo de EI. Aunque no todas las cardiopatías están consideradas, la clasificación del riesgo se basa en la frecuencia con que cada anormalidad cardíaca se ha asociado a endocarditis en grandes series comparadas con la población general. Así la profilaxis debe indicarse siempre en los pacientes de alto riesgo, pero la elección de un determinado grado de riesgo (ó cardiopatías de bajo riesgo) por debajo del cual no estaría indicada la profilaxis es una medida arbitraria.

La evidencia de que las manipulaciones dentales o de otro tipo pueden producir endocarditis es meramente circunstancial. Muchos casos son producidos por bacterias que residen en la boca o en el tubo intestinal. Algunos

procedimientos diagnósticos o terapéuticos introducen bacterias en la corriente sanguínea, desarrollándose en muchos casos la endocarditis poco tiempo después de dichas manipulaciones⁴⁸⁰. Casos de endocarditis que ocurrían poco después de extracciones dentarias, tonsilectomía y otras formas de cirugía están documentados desde 1930⁴⁹²⁻⁴⁹⁵. Desde entonces se han recogido suficientes casos como para sostener la creencia de que ciertos procedimientos médico-quirúrgicos pueden producir en ocasiones endocarditis en algunos pacientes predispuestos^{480,496}. Ahora bien, es imposible probar que una determinada manipulación ha inducido la bacteriemia que ha causado una determinada endocarditis si bien se asume una relación causal por el hecho de la conexión temporal entre ellas.

Hay que resaltar que tan solo una minoría de casos pueden ser atribuidos a estos procedimientos (entre el 4 y el 19%)^{49,493} y que actos cotidianos como el cepillado de dientes, mascar chicle o defecar también pueden inducir bacteriemia^{497,498}. En un reciente estudio prospectivo realizado en Holanda un 10,5% de pacientes con endocarditis nativa o protésica tardía habían experimentado una manipulación (en la que estaba indicada la profilaxis) en los 30 días previos al inicio de los síntomas. Es probable sin embargo que algunos o incluso la mayoría de estos casos no fueran causados por el procedimiento en cuestión. El número de casos que podrían prevenirse puede ser estimado determinando cuantos casos ocurren tras un procedimiento dental o

quirúrgico electivo en los pacientes con cardiopatías predisponentes para la endocarditis. Van der Meer et al han estimado que tan solo un 6% de endocarditis podrían haber sido prevenidas (suponiendo claro está que la profilaxis antibiótica fuera efectiva)⁴⁹⁹. Este pequeño porcentaje representa el número teóricamente más alto de casos prevenibles; la proporción de casos que pueden prevenirse normalmente es con seguridad mucho más baja.

En resumen, solo un número muy pequeño de casos de endocarditis pueden ser atribuidos a manipulaciones diagnóstico-terapéuticas y por tanto, la prevención en estos caso con profilaxis antibiótica tan solo permitiría reducir un número marginal de casos de endocarditis. A pesar de todo, dada la alta mortalidad y morbilidad de este proceso la prevención es deseable a pesar de que la proporción efectividad-coste sea baja^{465,466}. Por tanto merece la pena concentrar nuestros esfuerzos en pacientes con cardiopatía predisponente de alto riesgo (prótesis cardiacas, ductus arteriosus, esclerosis valvular aórtica, insuficiencia mitral reumática, coartación de aorta...), y en aquellas manipulaciones que se sabe producen con cierta frecuencia bacteriemias (bucofaríngeas, digestivas, genitourinarias). En las maniobras orofaríngeas y sobre vías respiratorias superiores el germen a cubrir será *Streptococcus* grupo viridans, mientras que en las manipulaciones digestivas y genitourinarias intentaremos cubrir *Enterococcus* spp. Las pautas deben hacerse con antibióticos que no sean de muy

amplio espectro, de fácil administración (a ser posible oral) y poca toxicidad, lo cual redundará en una mayor aceptación por parte del médico y del paciente y por lo tanto, una mejor cumplimentación⁵⁰⁰. Asimismo deben extremarse los cuidados dentales con una adecuada higiene bucodental y visitas frecuentes al dentista.

A continuación exponemos las recomendaciones seguidas en nuestro hospital en las que hemos intentado seguir en todo momento las recomendaciones más actuales⁵⁰¹⁻⁵⁰³:

A) SEGUN EL TIPO DE PACIENTE:

1. Paciente de alto riesgo:

- Válvula protésica
- Anomalia congénita cianótica
- Ductus arterioso
- S. de Marfan
- Anomalías de válvula aórtica
- Insuficiencia mitral
- Comunicación interventricular
- Endocarditis infecciosa previa

2. Paciente de riesgo intermedio:

- Estenosis mitral pura
- Anomalías en válvula tricúspide o pulmonar
- Válvula aórtica calcificada

- Estenosis subaórtica hipertrófica del tabique
- Alimentación parenteral por vía central y catéter de Swan-Gantz
- Implantes intracardíacos no valvulares.
- Prolapso de válvula mitral con soplo audible

3. Paciente de bajo riesgo:

- Defecto de septum auricular
- Placas arterioscleróticas
- Aortitis sífilítica
- Marcapaso cardiaco
- Cirugía cardíaca sin implantes protésicos realizada hace más de 6 meses.

B). SEGUN LA MANIOBRA A REALIZAR:

1. Maniobras de alto-medio riesgo:

1.1. Dentales, orales o sobre vías aéreas:

Manipulaciones dentales que originen sangrado incluida la limpieza (no se incluye el simple em-paste), tonsilectomía, cirugía o biopsia de vías respi-ratorias, broncoscopia rígida, incisión y drenaje de abscesos de partes blandas.

1.2. Genitourinarias y sobre aparato digestivo:

* Genitourinarias: cistoscopia, dilataciones ureterales, cirugía prostática, cateterización uretral en presencia de infección, cirugía de tracto urinario,

histerectomía vaginal, parto vaginal en presencia de infección.

* Digestivas: cirugía abdominal, dilataciones esofágicas, esclerosis de varices esofágicas.

2. Maniobras de bajo riesgo:

Biopsia hepática percutánea, endoscopia de vías digestivas altas con ó sin biopsia, colonoscopia y proctosigmoidoscopia con o sin biopsia, enema de bario, parto vaginal no complicado, cesárea, cateterización uretral sin infección, dilatación uterina y curetaje sin infección, colocación o manipulación de DIU, intubación orotraqueal, broncoscopia con broncoscopio flexible (con y sin biopsia).

No necesitan profilaxis (muy bajo riesgo): cateterismo cardiaco, empastes dentales o ajuste de aparatos de ortodoncia.

3. Cirugía cardíaca:

a) Cirugía sobre aparato valvular o cavidades cardiacas con o sin implantes protésicos.

b) By pass aorto coronario.

PAUTAS DE PROFILAXIS:

* Pauta A:

- AMOXICILINA 3 g./oral 1 h. antes de la manipulación, seguida de 1,5 gr/oral, 6 horas después. Por

via parenteral: AMPICILINA 2 g. I.V 30 minutos antes, repitiendo luego la dosis de 1 g. por via parenteral o bien 1,5 g. por vía oral 6 horas después.

- En pacientes alérgicos a las Penicilinas : ERITROMICINA 1 g/oral antes de la intervención, y 500 mg. 6 horas después ó CLINDAMICINA 300 mg/oral 1 hora antes y 150 mg 6 horas después. Si se prefiere la vía parenteral puede utilizarse CLINDAMICINA 300 mg IV 30 minutos antes y luego 150 mg IV u oral 6 horas después. También puede utilizarse la VANCOMICINA tal como se describe más abajo.

NOTA: en enfermos que van a sufrir intervención que requiera anestesia general NO SE DEBE UTILIZAR LA VIA ORAL.

*** Pauta B:**

- AMPICILINA 2 g./I.M. más GENTAMICINA 1.5 mg/ Kg I.M., 30 minutos antes de la maniobra. Repetir las mismas dosis 6-8 horas después ó dar 1,5 g. de AMOXICILINA oral.

- En pacientes alérgicos a penicilinas se sustituirá ésta por VANCOMICINA 1 g. disuelto en 250 c.c. de suero salino fisiológico a pasar en 1 hora, comenzando 1 h. antes, sin que haya necesidad de dosis posterior.

*** Pauta C:**

- VANCOMINA 1 g./I.V. disuelto en 250 c.c. de suero salino fisiológico a pasar en 1 hora comenzando 1-2 h. antes de la cirugía, y repetir con dosis de 0,5 g. a las 8 y 16 horas siguientes de la intervención. Esta pauta podrá prolongarse en enfermos de alto riesgo con dosis de

0,5 g. de Vancomicina/8 h. hasta un máximo de 48 horas, no estando justificada su prolongación.

APLICACION DE LAS PAUTAS DE PROFILAXIS:

I) Pacientes de BAJO RIESGO:

No necesitan profilaxis, salvo en cirugía cardíaca con reposición valvular.

II) Pacientes con RIESGO INTERMEDIO:

1. Procedimientos de bajo riesgo:

No necesitan profilaxis

2. Proc.de riesgo alto-intermedio dentales/orales/
vías aéreas

PAUTA A

3. Proc.de riesgo alto-intermedio genitourinarias/
digestivas

PAUTA B

4. Cirugía Cardíaca:

PAUTA C

NOTA: Los pacientes con PROLAPSO DE VALVULA MITRAL pueden considerarse de RIESGO INTERMEDIO. Sin embargo en ellos solo está indicada la profilaxis, en presencia de soplo sistólico audible o solo en maniobras de ALTO RIESGO ó CIRUGIA CARDIACA en los restantes casos.

III) Pacientes de ALTO RIESGO:

1. Procedimientos de bajo riesgo:

PAUTA A (Opcional y según la valoración del clínico)

2. Procedimientos de riesgo alto-intermedio dentales/orales/vías aéreas:

PAUTA A

3. Procedimientos de riesgo alto-intermedio genitourinarias/digestivas:

PAUTA B

4. Cirugía cardíaca:

PAUTA C

i

M A N I O B R A S

PACIENTES	BR	DOVA	GUD	CC
Riesgo bajo	NO	NO	NO	C
Riesgo intermedio	NO	A	B	C
Riesgo alto	A	A	B	C

BR: Manipulaciones de bajo riesgo

DOVA: Manipulaciones de riesgo alto-intermedio dentales-
/orales/vías aéreas

GUD: Manipulaciones de riesgo alto-intermedio genitouri-
narias y digestivas.

CC: Cirugía cardíaca

Las pautas A, B y C se describen anteriormente, con sus diversas alternativas. En pacientes con alto riesgo es siempre preferible utilizar si es posible la vía parenteral.

NOTA 1: Las anteriores recomendaciones tienen validez para la E.I., pero no están indicadas para el tratamiento de la Fiebre Reumática. Los pacientes que estén recibiendo penicilinas para la prevención de la fiebre reumática ó por otra causa pueden ser portadores de S. grupo viridans con alta resistencia a penicilinas. En estos casos se aconseja la profilaxis con eritromicina ó clindamicina.

NOTA 2: No debe utilizarse la vía intramuscular en pacientes que estén en tratamiento anticoagulante.

II. PLANTEAMIENTO

Y

OBJETIVOS

Resulta evidente que la endocarditis infecciosa es una entidad con una alta tasa de mortalidad^{1,4} y que en ocasiones puede acompañarse de graves secuelas. Si bien es cierto que su incidencia no es elevada (entre 10-60 casos por millón de personas-año^{36,500}), y que no supone más que un pequeño porcentaje de ingresos en un gran hospital (1-2/1.000 ingresos), también lo es que va requerir períodos de hospitalización prolongada con un importante costo económico y un esfuerzo diagnóstico y terapéutico considerable. Aunque es una enfermedad conocida desde muy antiguo, diversos factores han contribuido a introducir cambios en este proceso.

El aumento de la patología derivada de la adicción a drogas por vía parenteral, la realización en la práctica médica de técnicas diagnósticas o terapéuticas cada vez más invasivas e inductoras de bacteriemia y el crecimiento de la cirugía cardíaca, así como la mayor edad de la población han supuesto importantes cambios en la etiología, la localización y en los factores derivados del huésped.

Así mismo, los avances en el diagnóstico microbiológico y mediante ultrasonidos, las nuevas técnicas en cirugía cardíaca y la disponibilidad de nuevos antimicrobianos son factores que han contribuido sustancialmente a modificar el manejo y, consecuentemente, el pronóstico (otrora ominoso) de esta entidad.

Por estos motivos, nos planteamos el presente trabajo de investigación cuyo objetivo general es analizar los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y pronósticos actuales de la endocarditis infecciosa.

Para alcanzar dicha meta, nos hemos propuesto los siguientes objetivos concretos:

- 1º.- Conocer los aspectos epidemiológicos y demográficos de los enfermos con EI pertenecientes a nuestra área hospitalaria.
- 2º.- Estudiar el espectro clínico de la enfermedad.
- 3º.- Valorar la utilidad de las diversas técnicas diagnósticas.
- 4º.- Analizar la evolución del proceso teniendo en cuenta las medidas terapéuticas utilizadas y establecer factores pronósticos que puedan ser útiles para establecer el programa terapéutico (médico o quirúrgico) de la EI.
- 5º.- Delimitar las pautas terapéuticas más acertadas (teniendo siempre en cuenta la opción quirúrgica) y aquellos subgrupos que pudieran beneficiarse de tratamientos más cortos.

III. PACIENTES Y METODO

1. CENTRO Y PERIODO DE ESTUDIO

El estudio se realizó con los pacientes ingresados entre los años 1984 - 1992 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Este centro está dotado de 1800 camas, estando dividido orgánica y funcionalmente en cuatro áreas: Hospital General, Hospital de Rehabilitación y Traumatología, Hospital Maternal y Hospital Infantil. Los pacientes con EI de este estudio pertenecían en su totalidad al Hospital General (800 camas), por lo que la población pediátrica está excluida.

2. CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron todos los pacientes ingresados en el periodo arriba mencionado, con el diagnóstico de Endocarditis Infecciosa, utilizando los criterios diagnósticos definidos más adelante.

Los pacientes pertenecientes al periodo 1984 - 1987 fueron analizados de manera retrospectiva, mediante revisión de la historia clínica. Los pacientes ingresados durante el periodo 1988 - 1992 fueron evaluados de manera prospectiva.

Todos los datos necesarios para el análisis de cada paciente se recogieron en un protocolo común que incluía datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, ecocardiográficos y microbiológicos, así como las complicaciones, el

tratamiento y la evolución del paciente. Dicho protocolo se muestra en el apartado APENDICES, al final de esta memoria.

3. METODOS DIAGNOSTICOS

Todos los pacientes fueron historiados y explorados clínicamente a su ingreso en el hospital. Si en este momento o la largo de su evolución, se establecía el diagnóstico de sospecha de endocarditis infecciosa, se realizaban las siguientes pruebas:

3.1. Analítica general

- * Hemograma y Velocidad de sedimentación.

- * Glucosa, urea, creatinina e iones plasmáticos.

- * Transaminasas, gammaglutamiltranspeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina directa e indirecta.

- * Proteinograma, cuantificación de proteína C reactiva y factor reumatoide y medición de fracciones C3 y C4 del sistema de complemento.

- * Orina elemental con sedimento y, si estaba alterado, recuento de Addis.

3.2. Radiografía de tórax

Se realizó en todos los pacientes a su ingreso y a las 72 horas de manera rutinaria. Posteriormente la frecuencia de las mismas quedó a criterio del médico que atendía al

paciente.

3.3. Estudios microbiológicos

En todos los pacientes se tomaron hemocultivos seriados de sangre venosa, realizándose al inicio dos series (con tres extracciones de 10 ml cada una, espaciadas cada 30 minutos) durante las primeras 72 horas. La primera de ellas se realizaba siempre antes de iniciarse el tratamiento antimicrobiano empírico.

Las muestras se inoculaban en frascos para gérmenes aerobios y anaerobios y posteriormente se inoculaban en frascos NR-6A y NR-7A del sistema automático de espectometría infrarroja BACTEC-NR-730 (Becton Dickinson). Se realizaba la lectura de manera rutinaria a las 18 y 48 horas y a los 7 días. En el caso de sospecha de gérmenes de crecimiento lento, los cultivos recibían tres lecturas más, a los 14, 21 y 30 días, antes de ser desechados

En todos los frascos de hemocultivos en los que se detectó crecimiento, se hizo tinción de Gram y subcultivo, realizando de las colonias aisladas o de la propia sangre tras enriquecimiento en caldo (Brain Heart Infusion), la identificación de los microorganismos según técnicas microbiológicas estándares⁵⁰⁵. Asimismo, en los casos en que se dispuso de material valvular, también se procedió a la tinción (ver más adelante) y cultivo de éste.

La susceptibilidad a antimicrobianos de los gérmenes aislados en los hemocultivos se estudió en todos los casos mediante el método de Kirby-Bauer de difusión disco-placa, en medios de Mueller-Hinton con 5% de sangre de caballo y Mueller-Hinton con 5% de cloruro sódico, empleando este último medio sólo para detección de resistencia a meticilina en *Staphylococcus* spp.. Las placas se incubaron 18 horas a 35°C y para detectar meticilín-resistencia a 30°C, durante el mismo tiempo. Las cepas aisladas se definieron como susceptibles, intermedias o resistentes según los diámetros de los halos de inhibición, siguiendo los criterios establecidos por los National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)⁵⁰⁶.

Para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los microorganismos aislados se utilizaron distintos sistemas comerciales que emplean paneles que contienen un número variable de pocillos con distintos antibióticos deshidratados en diferentes concentraciones y un control de crecimiento, libre de antibióticos. Tras 18 horas de incubación a 35°C, se realiza la lectura del panel de forma automática o semiautomática y se considera como CMI la menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento del microorganismo probado.

3.4. Estudios serológicos

En todos los casos de endocarditis con hemocultivos

repetidamente negativos, se realizó determinación de anticuerpos (Ac) frente a antígenos (Ag) de *Brucella melitensis* y *Coxiella burnetii* mediante el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI), así como la prueba de aglutinación de rosa de Bengala para *Brucella*.

La detección de Ac frente a Ag de *C. burnetii* se realizó frente a Ag en fase II (Institute Virion Ltd) y Ag en fase I (Hillcrest Biologicals) empezando la primera dilución en 1/64 y tomando como títulos diagnósticos aquellos iguales o mayores a 1/512.

En todos los pacientes ADVP se realizó a partir del año 1986 determinación de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) mediante enzimoanálisis, confirmándose los resultados positivos con otro método (enzimoanálisis recombinante o Western-blot). En la mayoría de ellos se realizaron asimismo técnicas para la detección de anticuerpos frente a los virus B y C de la hepatitis (VHB y VHC).

3.5. Ecocardiografía

Los estudios ecocardiográficos fueron realizados con aparatos comerciales con capacidad para ecografía bidimensional y registro Doppler. A la mayoría de los pacientes se les realizó un estudio rutinario con técnica transtorácica en proyecciones longitudinal de ventrículo derecho e

izquierdo, transversal paraesternal, apical y subcostal de 4 cámaras. Se realizó a todos un estudio durante la primera semana de su ingreso y otro al final de éste en la mayoría de los casos (aunque no era obligatorio si la evolución clínica era satisfactoria y los hemocultivos permanecían negativos), pudiéndose realizar estudios intermedios si las circunstancias clínicas así lo aconsejaban.

Los estudios realizados fueron grabados en video y en los pacientes con endocarditis derecha se practicó la medición del tamaño de la vegetación en válvula tricúspide. Se consideró como expresión válida del tamaño el máximo diámetro obtenido de la vegetación en cualquiera de las proyecciones.

La regurgitación valvular se midió mediante estudio Doppler, estableciéndose para su medición tres grados: ligera, moderada y severa. Estos grados eran determinados por el cardiólogo que realizaba el estudio.

A partir del año 1991, en los pacientes que planteaban dudas con el estudio ecocardiográfico mediante técnica transtorácica, se realizó ecocardiografía con técnica transesofágica.

3.6. Anatomía patológica

En los casos en que tras el fallecimiento se practicó la

necropsia o en aquellos sometidos a cirugía cardíaca, las válvulas extirpadas se procesaron para estudio microbiológico (cultivo) e histológico. Se realizaron tinciones convencionales con hematoxilina-eosina, tinción de Gram y en los casos en que se sospechó infección por hongos o *Coxiella burnetii* se emplearon también las tinciones de Giemsa y de Grocott-Gomori. Además, en los casos de endocarditis por *Coxiella*, se realizaron técnicas de inmunofluorescencia directa y microscopía electrónica sobre el material valvular extirpado.

3.7. Otras pruebas diagnósticas

En los casos en que se sospechó patología cerebral se practicó siempre tomografía computarizada. En los casos de artritis clínica se realizaron estudios radiográficos y gammagrafías con $^{99}\text{Tc}^*$ de la articulación afecta así como estudios bioquímicos y microbiológicos del líquido articular. En los casos en que hubo deterioro renal no reversible se practicó, si el caso así lo aconsejaba, biopsia renal percutánea.

En los casos más recientes (1991-1992) de endocarditis por *Coxiella* se realizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre y material valvular extirpado, para la detección de DNA de *Coxiella*.

4. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Los criterios utilizados para el diagnóstico de EI están basados en los publicados por Von Reyn²⁸, ligeramente modificados y se muestran a continuación:

Criterios de Von Reyn modificados para el diagnóstico de E.I.

ENDOCARDITIS DEFINIDA:

A) Evidencia directa de EI por examen histológico ó estudio microbiológico (tinciones de Gram ó cultivos) de las vegetaciones o prótesis valvulares obtenidas mediante necropsia o cirugía ó

B) Hemocultivos repetidamente positivos (dos o más) ó serología diagnóstica y demostración de vegetación o disfunción valvular con fuga paravalvular en el caso de prótesis cardiaca, mediante ecocardiografía.

ENDOCARDITIS PROBABLE:

A) Hemocultivos repetidamente positivos o serología diagnóstica y DOS ó más de los siguientes datos:

- 1) Soplo de regurgitación de nueva aparición.
- 2) Cardiopatía ó condición predisponente
- 3) Fenómenos vasculares ó embólicos

ó

B) Hemocultivos negativos ó aisladamente positivos y serología no diagnóstica más los TRES datos siguientes:

- 1) Fiebre.
- 2) Soplo de regurgitación de nueva aparición ó vegetación ecocardiográfica ó disfunción reciente de prótesis valvular.
- 3) Fenómenos vasculares o embólicos

ENDOCARDITIS POSIBLE:

A) Hemocultivos repetidamente positivos o serología diagnóstica más UNO de los datos siguientes:

- 1) Cardiopatía ó condición predisponente
- 2) Fenómenos vasculares o embólicos

ó

B) Hemocultivos negativos, ó aisladamente positivos, más los TRES datos siguientes:

- 1) Fiebre
- 2) Cardiopatía ó condición predisponente
- 3) Fenómenos vasculares o embólicos

Cardiopatía predisponente: El antecedente de endocarditis previa se consideró cardiopatía predisponente. El hecho de ser ADVP activo se consideró condición predisponente.

Fenómenos vasculares o embólicos: Petequias, hemorragias en astilla, hemorragias conjuntivales, manchas de Roth, nódulos de Osler, lesiones de Janeway y émbolos pulmonares, en sistema nervioso central, bazo, hígado, coronarios o grandes vasos. Los embolismos se consideraron siempre en ausencia de tromboflebitis supurada.

5. TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano quedaba a la libre elección del facultativo que atendía al paciente, teniendo en cuenta los datos que aportaba el antibiograma.

La duración estándar del tratamiento en la EID fue de 4 semanas y de 6 semanas en los siguientes supuestos: presencia de embolismos a nivel sistémico (por ejemplo artritis), empiema pleural o persistencia de la fiebre (sin otra causa justificable) al finalizar la 4ª semana de tratamiento.

La duración del tratamiento en la EII fue de 4 - 6 semanas dependiendo de la decisión del clínico que llevaba al paciente.

La decisión quirúrgica era adoptada conjuntamente con el Servicio de Cirugía Cardiovascular.

6. DEFINICIONES

6.1. TIPOS DE ENDOCARDITIS:

Endocarditis Infecciosa Izquierda (EII): es aquella que incide sobre las válvulas mitral, aórtica o ambas o sobre el endocardio mural del ventrículo izquierdo.

Endocarditis Infecciosa Derecha (EID): es aquella que incide sobre las válvulas tricúspide, pulmonar o ambas, o sobre el endocardio mural del ventrículo derecho.

Endocarditis Infecciosa Mixta (EIM): es aquella en la que hay afectación de estructuras izquierdas y derechas. Para el análisis la hemos agrupado con las endocarditis izquierdas.

EI sobre válvula nativa (EVN): es aquella que incide sobre la válvula libre de cualquier material protésico.

EI sobre válvula protésica (EVP): es aquella que acontece sobre una válvula previamente implantada. La dividimos en:

* **EI sobre válvula protésica precoz (EVPP):** cuando los síntomas de la infección suceden dentro de los dos primeros meses transcurridos desde la implantación de la prótesis.

* **EI sobre válvula protésica tardía (EVPT):** cuando los síntomas de la infección suceden después de los dos primeros meses transcurridos desde la implantación de la prótesis.

EI Nosocomial: Se consideró a aquella EI relacionada directamente con procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado en nuestro centro en las 8 semanas previas (incluidos pacientes ambulatorios). También se incluyeron en esta definición aquellos casos con inicio de los síntomas 48 horas o más tras la hospitalización, sin relación con la causa de ingreso.

6.2. EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A) EXITUS: el derivado de la endocarditis, en cualquier momento evolutivo, bien por el proceso infeccioso (exitus inicial) o bien por el fracaso hemodinámico posterior, aún

con curación microbiológica (exitus diferido).

B) CURACION: comprende los siguientes criterios:

B.1. Curación clínica: es la resolución de todos los síntomas y signos al terminar el tratamiento y durante un tiempo de seguimiento de al menos un año.

B.2. Curación microbiológica: es la erradicación del germen comprobada mediante la negativización de los hemocultivos a los dos meses de finalizado el tratamiento y la ausencia de aislamiento del germen en el material valvular extirpado si lo hubiera. En los casos de endocarditis por *C. burnetii* se consideró cuando los títulos de Ac frente al Ag de *Coxiella* en fase I fueron iguales o menores a 1/256 por IFI en dos determinaciones repetidas.

Así mismo, la curación puede ser de dos tipos según el modo de obtención:

* **Curación con tratamiento médico:** obtención de la curación clínica y microbiológica con tratamiento antimicrobiano.

* **Curación con tratamiento quirúrgico:** necesidad de recurrir a la cirugía por deterioro clínico de carácter hemodinámico, persistencia de la infección a pesar del tratamiento antimicrobiano, o recidiva del proceso.

C) FRACASO DEL TRATAMIENTO: puede venir dado por los siguientes hechos:

C.1. Persistencia clínica: mantenimiento de la fiebre y otros signos de sepsis (embolismos, deterioro hemodinámico, leucocitosis, anemia, aumento de la VSG...) al finalizar al menos 6 semanas de tratamiento antimicrobiano o tras tratamiento quirúrgico. Era necesario que no se objetivase otro foco séptico diferente a la endocarditis.

C.2. Persistencia microbiológica: hemocultivos positivos o tinción y/o aislamiento del germen en el material valvular obtenido (necropsia ó cirugía) a pesar de tratamiento antimicrobiano apropiado de al menos 14 días.

C.3. Exitus por la EI: comprende la muerte acaecida tras 14 días como mínimo de tratamiento antimicrobiano correcto frente al germen responsable. Los exitus acaecidos antes de este periodo no son considerados como un fracaso del tratamiento.

C.4. Recidiva de la infección: se considera como la ausencia confirmada o presumida del microorganismo al finalizar el tratamiento, con recurrencia comprobada con hemocultivo en los dos meses siguientes del periodo de seguimiento.

D) REINFECCION O RECURRENCIA: Es la aparición de un nuevo patógeno durante el seguimiento, después de finalizar el tratamiento y obtenida la curación. También se consideró reinfección y no recidiva si el nuevo episodio de EI estaba producido por el mismo patógeno después de transcurridos dos meses de intervalo libre de enfermedad.

6.3. TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO

El tiempo de evolución previo se consideró el periodo comprendido entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico ó inicio del tratamiento.

6.4. TIPOS DE FRACASO VENTRICULAR

Se consideró que había fracaso ventricular (FVI) en aquellos pacientes que estaban en situación funcional III y IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). Se diferenciaron tres tipos según su severidad, modo de instauración y respuesta al tratamiento:

Tipo 1: fracaso ventricular de instauración aguda motivado por causa intercurrente (fiebre, arritmia aguda, prueba diagnóstica...) y de rápida resolución con tratamiento médico.

Tipo 2: fracaso ventricular de instauración progresiva, controlado con ayuda de tratamiento médico (digital, diuréticos e IECA) que limita la actividad funcional del paciente pero sin suponer un compromiso vital inmediato.

Tipo 3: fracaso ventricular mantenido que requiere ingreso en unidades de cuidados intensivos, empleo de inotrópicos y, eventualmente ventilación mecánica para su control.

7. SEGUIMIENTO Y CONTROLES

Al finalizar el tratamiento se practicaban analítica general, radiografía de tórax y hemocultivos de control (a las 48 horas de interrumpir el tratamiento antimicrobiano) así como ecocardiografía de control en los casos en que había datos previos de insuficiencia valvular severa. Posteriormente en consultas externas los pacientes eran citados a los 1, 2, 6 y 12 meses, practicándoseles de nuevo las pruebas antes citadas, siendo entonces dados de alta definitiva tras comprobar la curación microbiológica y clínica.

8. VARIABLES ANALIZADAS

Para la **EI derecha** se evaluaron las siguientes variables:

- 1) Días previos de evolución antes del tratamiento
- 2) Serología VIH y estadio de la enfermedad^{507,508}
- 3) Presencia de vegetaciones y tamaño de las mismas
- 4) Presencia de empiema pleural
- 5) Presencia de fracaso renal

- 6) Desarrollo de S.D.R.A.
- 7) Tratamiento con aminoglucósidos
- 8) Leucocitosis y leucopenia
- 9) Trombocitopenia
- 10) Tiempo de defervescencia de la fiebre (tras tratamiento apropiado)

Para la EI izquierda se evaluaron las siguientes variables:

- 1) Días previos de evolución
- 2) Edad y enfermedad subyacente crónica
- 3) Etiología
- 4) Válvula afecta y existencia de prótesis
- 5) Grado de regurgitación valvular medido por ecocardiografía
- 6) Shock séptico y signos de fracaso ventricular
- 7) Presencia de síntomas en SNC
- 8) Presencia de fracaso renal agudo
- 9) Arritmias
- 10) Tratamiento médico o quirúrgico y momento de la intervención
- 11) Leucocitosis y leucopenia
- 12) Trombocitopenia
- 13) Tiempo de defervescencia de la fiebre (tras tratamiento apropiado)

Leucocitosis: recuento de leucocitos $> 12.000/\text{mm}^3$

Leucopenia: recuento de leucocitos $< 4.000/\text{mm}^3$

Trombocitopenia: recuento de plaquetas $< 120.000/\text{mm}^3$

Fracaso renal: definido por creatinina $\geq 2 \text{ mg/dl}$

Se consideraron para la evaluación de estas variables pronósticas los siguientes puntos finales:

- a) Exitus o supervivencia
- b) Curación o fracaso

9. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis para variables cualitativas se realizó con la prueba de la Chi al cuadrado, aplicando la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Para la comparación de dos medias aritméticas se ha empleado el método de la t de Student y para comparaciones múltiples el análisis de la varianza o el test de Mann-Whitney.

El riesgo relativo de muerte para cada factor se ha calculado mediante la "odds ratio", asignándosele el valor 1 a la categoría de la variable con menor porcentaje de mortalidad. Se han considerado significativos valores de p inferiores a 0,05.

Para el análisis multivariado de los factores pronósticos, se empleó el método del análisis de correspondencia y posteriormente, la regresión logística múltiple paso a paso. En el análisis de correspondencia se introdujeron todas las variables al inicio. Cuando se objetivaba una asociación entre dos o más variables se mantenía para el análisis aquella con mayor significación en el análisis univariado. Asimismo se retiraban las variables que no tendían en absoluto a la agrupación con los puntos finales del estudio. Las variables introducidas en el análisis multivariado de regresión logística paso a paso fueron aquellas que habían mostrado significación en el univariado. Para establecer la bondad del modelo se utilizó la comprobación de la concordancia entre casos esperados y casos observados.

IV. RESULTADOS

1. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Se recogieron 200 episodios de EI que ocurrieron en 188 pacientes (diez pacientes tuvieron dos episodios y otro paciente tres).

Hubo 100 casos de EID (en 94 pacientes) y 100 casos de EII (en 94 pacientes). Dentro de estos últimos se incluyen 21 casos de EI sobre válvula protésica (6 precoces y 15 tardíos) y 6 casos en los cuales hubo participación de válvulas derechas (Endocarditis Infecciosa Mixta).

Estos episodios de EI suponen el 0,1% de todos los ingresos habidos en nuestro hospital durante el periodo estudiado. En las áreas de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas su número representa el 0,8% de los ingresos anuales.

1.1 INCIDENCIA ANUAL

La incidencia anual de los casos puede apreciarse en la **FIGURA 4.1**. Los primeros episodios recogidos se remontan a 1984, aumentando entonces de manera paulatina su frecuencia global hasta 1992. Sin embargo, es interesante comprobar como la EID comienza a decrecer a partir del año 1989, y como aumenta paralelamente el número de EII, exceptuando el año 1991.

1.2. EDAD Y SEXO

La edad media fue considerablemente menor en los casos de EID (26 ± 8 años frente a 45 ± 18 años en la EII). En la EID la mayoría de los casos fueron en la tercera década, mientras que en la EII hubo episodios en todas las edades, tal como se muestra en la FIGURA 4.2. Hubo siempre predominio del sexo masculino en los dos grupos, mucho más notable en el grupo de la EID (TABLA 4.1).

TABLA 1. Edad y sexo en la EI

Tipo	Edad Media (rango)	Sexo (V/M)
EI DERECHA	26 ± 8 años (16 - 74)	89 / 11
EI IZQUIERDA	45 ± 18 años (11 - 78)	69 / 31

V: varón M: mujer

1.3. AFECTACION VALVULAR

En la EID hubo 76 episodios en los que se comprobó afectación de la válvula tricúspide, dos de ellos con afectación concomitante de la válvula pulmonar, y en 5 casos las vegetaciones asentaban sobre el endocardio del ventrículo derecho, en el sitio de inserción del cable del electroestimulador endocavitario. En 19 casos no fue posible objetivar claramente vegetaciones en ninguna estructura.

En la EII hubo afectación de la válvula mitral aisladamente en 45 episodios y en 39 la única afectación en cavidades

izquierdas fue aórtica. En 10 episodios hubo compromiso de ambas válvulas y en otros 6 casos hubo participación de la válvula tricúspide además de la participación mitral, aórtica o de ambas. La afectación de las diversas válvulas en la EI se detalla en la TABLA 4.2 y en la FIGURA 4.3 (EI Nativa y Protésica).

TABLA 4.2. Localización valvular en la EI

EID (Nº: 100)

- * Válvula tricúspide: 74
- * Válvulas tricúspide y pulmonar: 2
- * Endocardio de ventrículo derecho: 5
- * Desconocido: 19

EII (Nº: 100)

1. EII sobre Válvulas Nativas (Nº: 79)

- * Válvula mitral: 34
- * Válvula aórtica: 32
- * Válvulas mitral y aórtica: 7
- * Válvulas izquierdas y derechas:
 - Mitral y tricúspide: 1
 - Aórtica y tricúspide: 3
 - Mitral, aórtica y tricúspide: 2

2. EII sobre Válvulas Protésicas (Nº: 21)

a) EI Protésica Precoz (Nº: 6)

- * Válvula mitral: 2
- * Válvula aórtica: 4

b) EI Protésica Tardía (Nº: 15)

- * Válvula mitral: 9
- * Válvula aórtica: 3
- * Válvulas mitral y aórtica: 3

EII: endocarditis infecciosa izquierda
EID: endocarditis infecciosa derecha

1.4. FACTORES PREDISPONENTES

Los factores predisponentes a la adquisición de la EI fueron diferentes en ambos grupos.

1.4.1. Factores predisponentes en la EID

En la EID, 94 episodios ocurrieron en 88 pacientes ADVP, con un tiempo medio de adicción de 54 ± 4 meses. Diez de estos pacientes habían tenido una EID previa (hubo 5 pacientes con más de un episodio recogido a lo largo de este estudio). En cinco casos la EID se debió a la implantación de un electroestimulador endocavitario (uno de ellos transitorio y los otros cuatro permanentes) y en otro la causa fue un catéter intravascular infectado en vena subclavia derecha.

1.4.2. Factores predisponentes en la EII

En el grupo de EII, 81 pacientes tenían una cardiopatía predisponente, si bien solo era conocida por 61 de ellos (75%). La patología predisponente más frecuente fue la valvulopatía reumática, especialmente frecuente en los casos sobre válvula mitral, seguida de la valvulopatía bicúspide sobre la válvula aórtica. Diez pacientes habían tenido más de un episodio de endocarditis infecciosa (seis de ellos con más de un episodio a lo largo del periodo de

este estudio).

Los distintos factores se muestran en las TABLA 4.3. y 4.4.

TABLA 4.3. Factores predisponentes en la EID

Patología o condición subyacente	Número (%)
Usuario de drogas por vía parenteral ^{&}	94 (94)
Electroestimulador endocavitario	5 (5)
Catéter intravascular central	1 (1)

[&]: 10 pacientes tuvieron más de un episodio, 5 de ellos dentro del periodo de estudio: 4 con dos episodios y otro con tres episodios

TABLA 4.4. Factores predisponentes en la EII

Patología valvular subyacente [§]	Número (%)
Valvulopatía reumática	45 (45)
Valvulopatía bicúspide aórtica	14 (14)
Degeneración mixoide mitral	12 (12)
Esclerosis valvular aórtica	6 (6)
Miocardopatía hipertrófica obstructiva	2 (2)
Enfermedad de Laubry*	2 (2)
No valvulopatía previa	19 (19)

* : Comunicación interventricular y estenosis aórtica

§ : 10 pacientes con EII previa.

1.5 ENFERMEDAD SUBYACENTE NO CARDIACA

Hemos considerado aquí aquellas enfermedades o circunstancias que por su gravedad, pudiesen influir en el curso de la endocarditis infecciosa.

1.5.1. Pacientes con EII y enfermedad subyacente

Diecinueve pacientes con EII tenían una enfermedad subyacente no cardíaca potencialmente inmunodepresora. Seis pacientes tenían cirrosis hepática con insuficiencia hepática avanzada, cuatro pacientes tenían insuficiencia renal crónica, tres en programa de hemodiálisis y uno con diálisis peritoneal ambulatoria continua. Otros seis pacientes tenían una neoplasia (considerada irresecable en 5 casos). Otro paciente presentaba quemaduras en más del 80 % de su superficie corporal, otro debutó con una cetoacidosis complicada que requirió ingreso en UCI y finalmente, uno de los pacientes tenía infección por el VIH en estadio III de los CDC, con menos de 400 linfocitos CD4⁺/μl.

1.5.2. Pacientes con EID y enfermedad subyacente

En los pacientes con EID (en su mayoría ADVP) se investigó mediante determinaciones serológicas la infección por Virus de la Hepatitis B (VHB) y Virus de la Hepatitis C (VHC). En 50 pacientes se hicieron las determinaciones serológicas para VHB siendo positivos 32 (64 % de los pacientes investigados). La presencia de anticuerpos frente al VHC se investigó en 36 pacientes, siendo positivo en 21 (58,3 %). Ninguno de estos pacientes tenía síntomas de afectación hepática.

A todos los pacientes ADVP (95 en total, teniendo en cuenta pacientes con EID, EII y EI mixta) se les realizó determinación de anticuerpos frente al VIH, siendo positivos en 59 de ellos (62,1%). Teniendo en cuenta que hubo 64 casos de EI con serología de VIH positiva (correspondientes a 59 pacientes ya que tres de ellos tuvieron dos episodios de endocarditis y otro paciente tres episodios), la distribución según los estadios de la enfermedad (CDC 1986) fue la que se muestra en la TABLA 4.6:

TABLA 4.6. Estadios de infección VIH

ESTADIO ^{&}	EID	EII	TOTAL
I	1	0	1
II	30	1	31
III	12	0	12
IV	19	1	20
TOTAL	62[#]	2	64

[&]: Estadios de infección por el VIH según la clasificación de los CDC de 1986

[#]: Episodios acaecidos sobre 57 pacientes

2. MICROBIOLOGIA**2.1. AISLAMIENTOS**

Fue posible identificar el germen responsable de la endocarditis en 175 ocasiones (87,5%). Los hemocultivos fueron positivos en 162 episodios (81%), por lo que en 8 pacientes el diagnóstico microbiológico se hizo mediante serología (endocarditis por *Coxiella burnetii*) y en otros 5 mediante cultivo del germen en otras localizaciones: 1 aislamiento en nódulo de Osler (*Neisseria gonorrhoeae*), 1 aislamiento en empiema pleural (*Streptococcus* grupo viridans), 1 en los cables del electroestimulador extraído (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) y 2 en las vegetaciones valvulares examinadas tras la necropsia o la cirugía (*Aspergillus fumigatus* y *Staphylococcus epidermidis*).

El número y el porcentaje de los hemocultivos positivos y negativos en ambas EI se detalla en la TABLA 4.7.

TABLA 4.7. Hemocultivos en la EI

HEMOCULTIVOS	EID N	EII N	TOTAL N (%)
POSITIVOS	87	75	162 (81)
NEGATIVOS	14	25	38 (19)

En 6 ocasiones hubo dos aislamientos simultáneos en los hemocultivos y en otro paciente se aislaron también dos gérmenes diferentes en el electroestimulador cavitario que se retiró (EI polimicrobiana en EID). En 3 pacientes con EID se aislaron simultáneamente: *S. aureus* y *S. epidermidis*, *S. aureus* y *Streptococcus* grupo viridans y *S. aureus* y *Candida albicans*. En la EII hubo 4 pacientes con dos aislamientos simultáneos: *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus bovis*, *E. faecalis* y *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* grupo viridans y *S. epidermidis* y *S. aureus* y *Candida tropicalis*.

Así pues, el número de EI polimicrobiana fue de 7 pacientes (3,5%) y ello eleva el número de gérmenes aislados (por diversos métodos) a 182. Diez cepas de los *S. aureus* aislados fueron resistentes a la meticilina (ocho en EID y dos en EII), lo cual supone un 10,7 % de todos los *S. aureus* aislados. Solo en dos casos los aislamientos meticilín-resistentes eran de origen nosocomial.

Comprobamos que los diversos gérmenes aislados guardaban relación con el foco inicial (confirmado o no mediante cultivo) que se suponía era el origen de la bacteriemia. Así, hay una clara relación entre la bacteriemia por *Streptococcus* grupo viridans y un foco séptico de origen bucal y entre *S. aureus* y las manipulaciones vasculares, como se comprueba en los casos de EID (94 casos eran pacientes ADVP, 5 casos debidos a implantación de marcapasos endocavitario y un caso por flebitis supurada en una vía central).

Los diversos gérmenes productores de EI en este trabajo se detallan en la TABLA 4.8. y en la TABLA 4.9 se muestra la relación de algunos gérmenes con el foco séptico inicial en los casos de EII. En la FIGURA 4.3 se representan las diversas etiologías según la localización y la naturaleza valvular.

TABLA 4.8. Etiologías de la EI

GERMENES	EID N	EII N	TOTAL N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	77	16	93 (51,0)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	13	16 (8,8)
<i>Streptococcus</i> gr. viridans	7	25	32 (17,6)
<i>Streptococcus</i> grupo D [#]	-	3	3 (1,6)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	1	1 (0,5)
<i>Streptococcus bovis</i>	-	1	1 (0,5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	10	10 (5,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2	3 (1,6)
<i>Escherichia coli</i>	-	1	1 (0,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	-	1 (0,5)
<i>Corynebacterium</i> spp	-	1	1 (0,5)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	1	1 (0,5)
<i>Morganella morganii</i>	-	1	1 (0,5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	1	1 (0,5)
<i>Capnocytophaga</i> spp	-	1	1 (0,5)
<i>Nocardia asteroides</i>	-	1	1 (0,5)
<i>Brucella melitensis</i>	-	2	2 (1,1)
<i>Coxiella burnetii</i>	-	8	8 (4,4)
<i>Candida albicans</i>	3	-	3 (1,6)
<i>Candida tropicalis</i>	-	1	1 (0,5)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	1	1 (0,5)
Total gérmenes*	92	90	182 (100)
Etiología desconocida	11	14	25 (12,5)

[#]: *Streptococcus* grupo D no enterococo

*: En 7 casos la EI fue polimicrobiana (3 en EID y 4 en EII)

En 38 casos (19%) no se aislaron gérmenes en los hemocultivos. 13 casos fueron en EID y 25 en EII. De ellos, 8 casos eran debidos a EI por *C. burnetii* y 2 casos eran producidos por hongos que posteriormente fueron aislados en el material valvular (*C. albicans* y *A. fumigatus*). De los restantes 29 casos (14,5 % del total de la serie), 12 pacientes (41,3%) habían recibido tratamiento antimicrobiano antes de la realización de los hemocultivos.

TABLA 4.9. Relación entre los diversos gérmenes aislados en la EII y el foco inicial de origen de la bacteriemia.

FOCO/GERMEN	S.vir	S.aur	S.epi	E.fae	Otr S	BGN
Bucal y v.a.	10	0	0	0	1	0
Vascular	2	7	11*	0	0	0
Digestivo	3	1	0	3	1	1
Urinario	0	1	0	2	0	1
Cutáneo	0	1	1	0	0	0
Desconocido ^{&}	10	6	1	5	3	1
TOTAL	25	16	13	10	5	3

*: 7 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

&: En estos casos a pesar de una exploración cuidadosa y pruebas complementarias dirigidas, no fue posible aclarar el foco de origen de la bacteriemia

S.vir: *Streptococcus* grupo viridans S.aur: *Staphylococcus aureus*
 S. epi: *Staphylococcus epidermidis* E.fae: *Enterococcus faecalis*
 Otr S: Otros estreptococos BGN: Bacilos gramnegativos

2.2. FOCOS SEPTICOS DE ORIGEN Y MANIPULACIONES

Identificamos el probable foco de origen de la bacteriemia inicial en 48 episodios de EII (TABLA 4.10). En 38 ocasiones hubo manipulaciones, 19 de ellas en medio hospitalario, por lo que la tasa de EII nosocomial alcanza el 19%. Así mismo, de los 100 casos de EID, hay que resaltar que cinco se produjeron por manipulaciones hospitalarias (cuatro tras la manipulación de electroestimuladores endocavitarios y uno por colocación de vía central), por lo que la tasa de EI nosocomial global (incluyendo EI izquierda y derecha) fue de 24 pacientes (12%). Hemos incluido como nosocomiales los seis casos de endocarditis protésica precoz (EVPP), cuya incidencia fue el 0,7% de todas las intervenciones

cardiacas de reparación valvular efectuadas durante el periodo estudiado. En la FIGURA 4.5 se muestran la distribución anual de los casos de EI nosocomial en la EII.

TABLA 4.10. Focos de origen de la bacteriemia inicial en la EII

Foco de Origen	N (%)	Patología o manipulación	N
Dentario y vías aéreas	14 (29,1)	Extracciones dentarias	12
		Periodontitis purulenta	1
		Sinusitis purulenta	1
Vascular	21 (43,7)	ADVP	7
		Flebitis	3
		Cateterismo cardiaco	1
		Fístulas AV infectadas (HD ¹)	2
		Cirugía cardíaca ²	7
		Diálisis peritoneal	1
Digestivo	7 (14,5)	Endoscopia digestiva ³	1
		Esclerosis de varices	1
		Colangitis séptica	2
		Cirugía abdominal complicada	1
		Tumor intestinal ⁴	2
Urinario	4 (8,3)	I.T.U. ⁵	2
		I.T.U. y sondaje uretral	1
		Cirugía de próstata	1
Cutáneo	2 (4,1)	Panadizo	2

¹: Hemodiálisis

²: En 6 casos hubo EVPP y en otro la endocarditis incidió sobre la válvula nativa que no había sufrido recambio valvular

³: Endoscopia alta (sin toma de muestras).

⁴: Adenocarcinoma de colon y linfoma intestinal.

⁵: Infección del tracto urinario: pielonefritis y cistitis

2.3. PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Excluyendo las manipulaciones vasculares distintas a la cirugía cardíaca, 23 casos de EII eran susceptibles de realizar profilaxis antibiótica según las recomendaciones aceptadas universalmente: siete intervenciones de cirugía cardíaca para reposición valvular, 12 extracciones dentarias, una esclerosis de varices esofágicas, un caso cirugía abdominal, uno de cirugía de próstata y un sondaje uretral con infección presente. Sin embargo, solo se realizó profilaxis antibiótica en 8 pacientes (34,7%). Excluyendo los 7 casos de cirugía (en los que en 6 se realizó reglamentariamente la profilaxis), en los 16 pacientes restantes (de los que en diez se sabía que tenían una valvulopatía predisponente) sólo se realizó profilaxis correcta en dos (12,5%), los cuales conocían su valvulopatía. En otros dos pacientes se realizó profilaxis antibiótica para la infección de la herida antes de la intervención quirúrgica (abdominal en un caso y genitourinaria en otro), pero no dirigida frente a la endocarditis infecciosa, puesto que no se conocía su valvulopatía. Estos pacientes desarrollaron una EI por *Enterococcus faecalis* que no había sido cubierto con la pauta empleada. Un caso de cirugía cardíaca no recibió profilaxis adecuada por presentar alergia conocida a betalactámicos y severa reacción tóxica frente a la vancomicina cuando se empleó ésta, lo que obligó a posponer la intervención que se realizó sin profilaxis.

Las razones para la no indicación de la profilaxis en la EII se exponen más detalladamente en la **TABLA 4.14** y en la **FIGURA 4.6**.

TABLA 4.14. Causas de no profilaxis en la EII

CAUSAS	EII COMUNIT.	EII NOSOCOM.	EII GLOBAL
Desconocimiento ¹	4 (21%)	2 (10,5%)	6 (15,8%)
No enf. valvular ²	0 (0%)	2 (5,7%)	2 (5,2%)
No indicada ³	7 (36,8%) [§]	6 (31,5%) [#]	13 (34,2%)
Mala praxis ⁴	6 (31,5%) [@]	3 (15,7%) ^{&}	9 (23,6%)
NO PROFILAXIS	17 (89,4%)	13 (68,4%)	30 (78,9%)
SI PROFILAXIS	2 (10,5%)	6 (31,5%)	8 (21%)
TOTAL MANIPULACIONES	19	19	38

¹: Desconocimiento por parte del paciente y del médico de enfermedad valvular previa.

²: No se encontró enfermedad valvular predisponente .

³: No existía indicación de profilaxis antibiótica según las normas aceptadas universalmente a pesar de existir valvulopatía previa conocida.

⁴: Tanto el médico como el paciente conocían la existencia de enfermedad valvular previa y no se indicó profilaxis para una maniobra diagnóstica o terapéutica de alto riesgo.

[§]: Estos 7 pacientes eran ADVP.

[#]: Una endoscopia digestiva sin toma de muestras, un cateterismo cardiaco una fistula arteriovenosa para hemodiálisis infectada y tres flebitis por catéter.

[@]: Todas eran manipulaciones dentarias

[&]: Cirugía cardíaca de reposición valvular, esclerosis de varices esofágicas y sondaje urinaria en presencia de infección.

EII COMUNIT.: EI izquierda de origen en la comunidad

EII NOSOCOM.: EI izquierda de origen nosocomial

En los 5 casos de EI derecha de origen nosocomial (4 por manipulaciones en el generador de marcapasos y uno por catéter central infectado) no se hizo profilaxis al tratarse todos ellos de manipulaciones vasculares en las que no está aceptada universalmente la profilaxis antimicrobiana, teniendo en cuenta que además ninguno de los pacientes tenía enfermedad valvular previa predisponente a la endocarditis.

En los dos casos de EII que habían sufrido manipulaciones dentarias habiendo recibido profilaxis (fracaso de la profilaxis), no pudimos conocer la pauta. De los seis pacientes con EVPP que habían recibido profilaxis, en dos

no pudimos conocer el germen responsable. Uno de los pacientes había recibido cefuroxima y el otro vancomicina. En los cuatro pacientes restantes el patógeno responsable fue en todos ellos *S. epidermidis*. Tres de estos pacientes habían recibido profilaxis con cefuroxima (no efectiva frente a la cepa aislada) y otro con vancomicina. Este último tuvo además una flebitis importante en el postoperatorio, cuando ya no estaba con antimicrobianos.

2.4. ETIOLOGIA Y CARACTERISTICAS DE LAS EI COMUNITARIAS Y EI NOSOCOMIALES.

Los gérmenes responsables de los casos nosocomiales se diferenciaron en su frecuencia de los casos comunitarios, especialmente en la EII, tal como se muestra en las **TABLAS 4.11 y 4.12.**

TABLA 4.11. Comparación de gérmenes aislados en los distintos tipos de EI según la localización izquierda o derecha.

GERMENES	EIIC (%)	EIIN (%)	EIDC (%)	EIDN (%)
<i>S. aureus</i>	12 (16,4)	4 (23,5)	72 (83,7)	5 (83,3)
<i>S. epidermidis</i>	4 (5,4)	9 (52,9)	2 (2,3)	1 (16,6)
<i>S. viridans</i>	24 (32,8)	1 (5,8)	7 (8,1)	-
<i>E. faecalis</i>	8 (10,9)	2 (11,7)	-	-
BGN	3 (4,1)	-	2 (2,3)	-
Otros	19 (26)	1 (5,8)	3 (3,4)	-
 AISLAMIENTOS*	 73	 17	 86	 6
Desconocidos	11 (13,5)	3 (15,7)	11 (11,5)	0 (0)
CASOS TOTALES	 81	 19	 95	 5

BGN: Bacilos gramnegativos

* : Hubo 7 casos de EI polimicrobiana, por lo que el número de aislamientos (positivos y negativos) no coincide con el número de casos. Los porcentajes están referidos al número total de aislamientos, salvo el porcentaje de casos desconocidos, que se expresa en relación al número de casos totales.

EIIC: Endocarditis infecciosa izquierda comunitaria
 EIIN: Endocarditis infecciosa izquierda nosocomial
 EIDC: Endocarditis infecciosa derecha comunitaria
 EIIN: Endocarditis infecciosa derecha nosocomial

TABLA 4.12. Comparación de los gérmenes aislados de manera global en la EI comunitaria y nosocomial.

GERMENES	EIC (%)	EIN (%)
<i>S. aureus</i>	84 (52,8)	9 (39,1)
<i>S. epidermidis</i>	6 (3,7)	10 (43,4)
<i>S. viridans</i>	31 (19,4)	1 (4,3)
<i>E. faecalis</i>	8 (5)	2 (8,6)
BGN	5 (3,1)	-
Otros	22 (13,8)	1 (4,3)
AISLAMIENTOS*	159	23
Desconocidos	22 (12,5)	3 (12,5)
CASOS TOTALES	176	24

* : Hubo 7 casos de EI polimicrobiana, por lo que el número de aislamientos (positivos y negativos) no coincide con el número de casos. Los porcentajes están referidos al número total de aislamientos, salvo el porcentaje de casos desconocidos, que se expresa en relación al número de casos totales.

EIC: Endocarditis infecciosa comunitaria (izquierda y derecha)

EIN: Endocarditis infecciosa nosocomial (izquierda y derecha)

Los cocos grampositivos (*S. aureus* y sobre todo *S. epidermidis*) fueron los patógenos más frecuentemente aislados, hasta tal punto que *S. epidermidis* que no supone más que el 5,4% de todos los aislamientos en la EII comunitaria, representa en cambio más del 50% de casos de EII nosocomial, en claro detrimento de *Streptococcus* grupo *viridans*, que sigue siendo un germen de claro predominio comunitario. No encontramos en cambio diferencias reseñables en la incidencia de *S. aureus* y *E. faecalis*.

Otras características diferentes entre los casos de endocarditis comunitaria y endocarditis nosocomial referidos al lado izquierdo se exponen en la TABLA 4.13. Como puede apreciarse, los casos de EII nosocomial ocurrieron en una población de mayor edad, y tuvieron una mortalidad mayor. En el lado derecho la EI nosocomial puede considerarse un grupo aparte caracterizado por la no adicción a drogas y una edad mucho mayor.

TABLA 4.13. Características diferenciales entre EII Comunitaria y Nosocomial

CARACTERISTICA	EII COMUNITARIA	EII NOSOCOMIAL	p
Edad (años)	43,0 ± 17,8	53,5 ± 17,4	0,02
Sexo (Varón/Mujer)	59/22	10/9	NS
T. diagnóstico ¹	25,5 ± 28,8	20,3 ± 25,5	NS
Enf. concomitante ²	13 (16%)	6 (31,5%)	NS
Enf. valvular ³	67 (82,7%)	14 (73,6%)	NS
Conocida ⁴	56 (83,5%)	11 (57,8%)	NS
Mortalidad	13 (16%)	10 (52,6%)	0,001

¹: Tiempo de evolución previo al diagnóstico. Para este análisis se han excluido los casos de EI por *C. burnetii*.

²: Enfermedad concomitante potencialmente inmunodepresora.

³: Enfermedad valvular predisponente

⁴: Conocimiento por parte del paciente (aunque fuese muy somero) de su patología valvular

3. CLINICA**3.1. SIGNOS Y SINTOMAS**

Los síntomas fundamentales que presentaron los enfermos así como los hallazgos en la exploración se expresan por separado según el tipo de EI en la **TABLA 4.15**. Dado que son 100 pacientes en cada tipo de EI, las frecuencias se expresan en números absolutos.

TABLA 4.15. Síntomas y signos clínicos en la EI.

SINTOMAS Y SIGNOS	EID N	EII N
Fiebre	100	100
Dolor costal	88	10
Tos	87	12
Expectoración	73	10
Hemoptisis	56	8
Disnea	39	50
Artromialgias	25	15
Dolor abdominal	10	2
Cefalea	6	25
Obnubilación	26	25
Soplo cardiaco inicial	45	88
Hepatomegalia	65	59
Esplenomegalia	49	48
Alteraciones cutáneas	14	22
Signos osteoarticulares	21	12
Signos meníngeos	8	4

En la EII cabe resaltar que si bien la fiebre fue un síntoma constante en todos los enfermos, en 14 casos, su curso presentó irregularidades, con períodos afebriles. El tiempo medio de evolución previo al diagnóstico fue de 24,4 ± 28 días (rango: 1 - 150 días) si excluimos los casos de EII por *Coxiella burnetii*, en los que este período fue mucho más prolongado: 252 ± 320 días (rango: 10 - 500).

En la EID los síntomas más frecuentes (aparte de la fiebre) fueron los derivados de la afectación pulmonar por émbolos sépticos, de tal manera que hasta el 95 % de enfermos con EID tuvieron síntomas pulmonares (tos, dolor costal, expectoración purulenta y/o hemoptoica, etc). El tiempo medio de evolución previo a su ingreso en el hospital fue de $10,4 \pm 8$ días (rango: 1 - 30). Otro dato a resaltar es la alteración de la conciencia, frecuente en estos enfermos y sin que se comprueben en la mayoría datos de focalidad neurológica o meníngea.

Por último, señalar que, si bien inicialmente el porcentaje de detección de soplo de regurgitación valvular tricuspídea fue del 45%, posteriormente esta cifra a lo largo de la evolución (tiempo medio: 18 ± 4 días) ascendió al 78%.

3.2. COMPLICACIONES

Las dividimos en dos grandes grupos: intracardíacas y extracardíacas

3.2.1. Complicaciones Intracardíacas

Ocurrieron en 87 enfermos (43,5% del total de la serie), con distinta incidencia dependiendo del tipo de endocarditis.

La complicación más frecuente fue la insuficiencia cardíaca que ocurrió en el 52% de los pacientes con EII en algún momento de su evolución. Fue muy frecuente la existencia de derrame pericárdico (25,5%), especialmente en la EID (35%), pero tan solo en un caso se objetivó pericarditis purulenta. La rotura del aparato subvalvular fue un hecho no infrecuente en la EID (13%), siendo bastante bien tolerado. Especialmente frecuente fue la incidencia de absceso perianular en pacientes con EI protésica (33,3%). Once

pacientes (5,5%) desarrollaron en esta serie arritmias auriculares durante el episodio de endocarditis (fibrilación o flutter auricular), y seis (3%) tuvieron bloqueos en la conducción (uno en un paciente con EID operado y cinco en pacientes con EII).

El resto de las complicaciones cardíacas se describe detalladamente en la TABLA 4.16.

TABLA 4.16. Complicaciones Intracardiácas en la EI

Tipo de Complicación	EID N	EII N
Insuficiencia cardíaca		
- Izquierda	2	52
- Derecha	28	2 ¹
Trastornos del ritmo y la conducción (agudos)		
- Arritmias auriculares	3	8
- Bloqueos de rama o AV ^{&}	1 ²	5
Derrame pericárdico	35	16 ³
Rotura de aparato subvalvular	13	6
Absceso perianular	0	10 ⁴
Perforación de valvas	0	3
Comunicación AV ⁵	0	2
Aneurisma de raíz aórtica	0	3
Miocarditis abscesificante ⁶	0	1

&: Bloqueo aurículo ventricular

1: Estos enfermos tenían además compromiso de la válvula tricúspide (E.I. MIXTA)

2: En enfermo sometido a cirugía

3: En un caso el derrame fue purulento.

4: Siete casos incidieron sobre EI protésica

5: Comunicación entre aurícula izquierda y ventrículo derecho

6: En este caso se aisló *S. aureus* en tejido miocárdico

3.2.2 Complicaciones Extracardiacas

Fueron derivadas principalmente de los fenómenos embólicos, que se desglosan en la TABLA 4.17.

TABLA 4.17. Fenómenos embólicos en la EI

Territorio embolizado	EID	EII	TOTAL	
	N	N	N	(%)
Pulmones	95	6 ¹	101	(50,5)
Sistema Nervioso	5	23	28	(14,0)
Sistema Locomotor	21	12	33	(16,5)
Piel	14	22	36	(18,0)
Ojos	1	8 ²	9	(4,5)
Bazo	0	7	7	(3,5)
Riñón	0	3	3	(1,5)
Hígado	0	4	4	(2)
Tracto intestinal	0	2 ³	2	(1)

1: Estos enfermos tenían también afectación de válvula tricúspide (EI MIXTA)

2: 7 Manchas de Roth, dos candidiasis oftálmicas y una endoftalmitis séptica por *E. coli*, con pérdida del ojo.

3: Uno de los pacientes tenía una EI por *A. fumigatus* y el otro por *S. aureus*

3.2.2.1. Fenómenos embólicos

Cabe resaltar la alta incidencia de embolismos en territorio pulmonar en la EID (95 %) y también la alta incidencia de embolismos sépticos en territorio sistémico (27 casos) de este tipo de endocarditis.

En la EII, el número de pacientes con fenómenos embólicos fue sensiblemente menor (46 pacientes), siendo predominantes a nivel del sistema nervioso central (23 casos). La tercera parte de estos pacientes (8 casos), acudieron al hospital por este motivo, siendo por tanto el déficit neurológico el síntoma inicial en ellos.

El 91,6% de los fenómenos embólicos ocurrió inicialmente, antes de completar las dos primeras semanas de tratamiento antimicrobiano, ocurriendo el 83,3% antes de acudir al hospital o durante la primera semana de ingreso. En la EII no encontramos diferencias entre el porcentaje de embolismos en la endocarditis sobre válvula nativa (46,8%) y la endocarditis sobre válvula protésica (46,8%). Fueron un poco más frecuentes los embolismos en pacientes con EI sobre válvula aórtica (54,7%) que sobre válvula mitral (41,3%), pero sin alcanzar significación estadística.

Los embolismos en SNC fueron fundamentalmente isquémicos. En la EII hubo 6 episodios hemorrágicos. En dos de ellos se comprobó la existencia (mediante arteriografía cerebral en uno y necropsia en otro) de aneurismas micóticos que sangraron sin anticoagulación concomitante. En otros tres casos hubo anomalías en la coagulación: un paciente con válvula nativa que presentaba cirrosis hepática avanzada, otro paciente con estenosis mitral previa anticoagulado con dicumarínicos y otro paciente también anticoagulado por ser portador de una prótesis metálica. Hubo finalmente otro paciente sin anticoagulación concomitante y que presentó un hematoma occipital y que posteriormente falleció sin que pudiéramos conocer la causa. Un paciente con EID presentó también un hematoma cerebral, siendo consumidor habitual de cocaína.

El germen que más frecuentemente se asoció a fenómenos embólicos en la EII fue *S. aureus*, tal como se muestra en la **TABLA 4.18**, donde se han representado los gérmenes más frecuentemente aislados y su incidencia respectiva de fenómenos embólicos.

TABLA 4.18. Gérmenes aislados en EII y fenómenos embólicos

GERMEN AISLADO	NUMERO	EMBOLISMOS* (%)
<i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i>	25	9 (36)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	10 (62,5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	5 (38,4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	4 (40)
<i>Coxiella burnetii</i>	8	1 (12,5)

*: Embolismos detectados en cualquier territorio p = NS

En las TABLAS 4.19, 4.20 y 4.21 se enumeran más detalladamente los embolismos en sistema nervioso (S.N.), piel y mucosas, así como la afectación del sistema locomotor (articulaciones, músculo y huesos).

TABLA 4.19. Embolismos en Sistema Nervioso en la EI

Embolicas sépticas en S.N.	EID N	EII N	TOTAL N
Meningitis	3	4	7 ¹
Infartos cerebrales isquémicos	1 ²	14	15
Infartos cerebrales hemorrágicos	1 ³	6	7
Aneurismas micóticos	0	3 ⁴	3

- 1: En dos pacientes se aisló el mismo germen que en los hemocultivos. En los restantes no hubo aislamientos.
- 2: Enfermo con Comunicación Interauricular.
- 3: Enfermo consumidor habitual de cocaína
- 4: Dos de estos pacientes fallecieron (hemorragia cerebral y sepsis fulminante), comprobándose los aneurismas en la necropsia. En otro paciente el diagnóstico se hizo mediante arteriografía.

TABLA 4.20. Complicaciones sépticas en Sistema Locomotor en la EI

Tipo y localización	EID N	EII N	TOTAL N
Artritis de Hombro	6	2	8
Artritis de Codo	1	1	2
Artritis de Muñeca	1	1	2
Artritis de Sacroilíacas	2	0	2
Artritis de Cadera	2	0	2
Artritis de Rodilla	2	4	6
Artritis de Tobillo	4	1	5
Artritis Metatarso-falángica	3	1	4
Artritis Esterno-clavicular	3	0	3
Osteomielitis Vertebral	0	1	1
Miositis ¹	1	0	1

¹: En músculo cuádriceps

TABLA 4.21. Embolismos sépticos y fenómenos vasculíticos en piel y mucosas

Embolias en piel y mucosas	EID N	EII N	TOTAL N (%)
Nódulos de Osler	5	15	20 (10)
Hemorragias subungueales	0	2	2 (1)
Hemorragias conjuntivales	0	2	2 (1)
Petequias	14	14	28 (14)

3.2.2.2. Otras complicaciones

Otras complicaciones no relacionadas directamente con fenómenos embólicos se describen en la **TABLA 4.22.**

TABLA 4.22. Otros tipos de complicaciones extracardiacas en la EI

Tipo de Complicación	EID	EII	TOTAL	
	N	N	N	(%)
Insuficiencia Renal Aguda ¹	27	24	51	(25,5)
Empiema pleural	12	2 ⁵	14	(7)
Derrame pleural ²	19	0	19	(9,5)
Neumotórax (yatrógeno)	5	0	5	(2,5)
Hemoneumotórax (espontáneo)	5	0	5	(2,5)
Shock séptico	4	9	13	(6,5)
S.D.R.A. ³	9	0	9	(4,5)
C.I.D. ⁴	5	4	9	(4,5)

- 1: Considerada cuando creatinina mayor o igual a 2 mg/dl
 2: Derrame pleural cuya cuantía obligase a drenaje para control
 3: Síndrome del Distress Respiratorio del Adulto
 4: Coagulación Intravascular Diseminada
 5: Estos enfermos tenían afectación concomitante de la válvula tricúspide (E.I. MIXTA)

3.2.2.3. Insuficiencia renal.

El desarrollo de insuficiencia renal se debió a múltiples causas: fracaso prerrenal (hipovolemia o fracaso ventricular), toxicidad por antimicrobianos (aminoglucósidos, anfotericina), nefritis intersticial alérgica por cloxacilina o glomerulonefritis. En la EII todos los casos coincidieron con un fracaso severo de la función cardíaca, aunque en 15 casos hubo datos de severa afectación glomerular en el contexto de la sepsis. En cambio, en la EID, la etiología fue más variada y así, encontramos 15 casos con afectación glomerular, 2 casos con afectación glomerular y también toxicidad tubular por aminoglucósidos, 2 casos de necrosis tubular aguda por hipovolemia severa y sepsis y finalmente, 8 casos relacionados claramente con el tratamiento antimicrobiano (5 casos de necrosis tubular aguda por aminoglucósidos, uno por anfotericina B y 2 casos de nefritis intersticial alérgica por cloxacilina).

Solo en 4 casos se realizó biopsia renal mostrando en dos ocasiones una glomerulonefritis proliferativa de carácter exudativo y en otro caso una glomerulonefritis proliferativa mesangial. En otro enfermo pudo objetivarse una afectación túbulo intersticial, pero la muestra no contenía glomérulos. Teniendo en cuenta sin embargo parámetros clínicos y analíticos, el número de pacientes con afectación glomerular en ambos tipos de EI fue de 32 (64 % de los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal), lo cual representa un 16 % de todos los pacientes de la serie.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**4.1 ANALITICA**

Las anomalías más frecuentemente detectadas se muestran en la TABLA 4.23. En la TABLA 4.24 se expresan los valores medios obtenidos y el rango.

TABLA 4.23. Hallazgos analíticos más frecuentes en la EI

HALLAZGOS ANALITICOS	EID N	EII N	TOTAL N (%)
Anemia	78	82	160 (80)
Leucocitosis	57	37	94 (47)
Leucopenia	7	1	8 (4)
Trombocitosis	11	22	33 (16,5)
Trombopenia	33	14	47 (23,5)
Elevación transaminasas	62	30	92 (46)
VSG elevada	97	94	191 (95,5)
Microhematuria	47	30	77 (38,5)
Leucocituria	30	20	50 (25)
Proteinuria	29	11	40 (20)

TABLA 4.24. Valores de las determinaciones analíticas en la EI

DETERMINACION ^a	E.I.D. X ± DE	E.I.I. X ± DE	RANGO GLOBAL
Hemoglobina (g/dl)	11,8 ± 2	11,1 ± 2	7,1 - 18,2
Leucocitos (x 10 ⁹ /l)	11,5 ± 5	11,8 ± 6	1,9 - 34
Plaquetas (x 10 ⁹ /l)	191 ± 133	225 ± 111	18 - 700
GOT (UI/l)	39 ± 130	47 ± 67	10 - 1235
GPT (UI/l)	73 ± 158	43 ± 69	6 - 1530
GGT (UI/l)	54 ± 48	64 ± 79	8 - 481
FA (UI/l)	246 ± 150	228 ± 157	50 - 1250
gamma globulina (g/l)	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,4	0,6 - 4,2
VSG (mm/1° hora)	81 ± 29	70 ± 28	12 - 143

Cabe resaltar la alta frecuencia de la anemia (80 % de los pacientes) de tipo normocítico y normocrómico, caracterís-

tica de las enfermedades crónicas (inicialmente solo la presentaron el 59 %), y que se relacionó con el tiempo de evolución del proceso, especialmente en la EID ($r = -0,4$; $p < 0,01$). Otro hallazgo prácticamente constante fue la elevación de la VSG.

4.2 ECOCARDIOGRAFIA

La ecografía cardíaca transtorácica (en modo 2-D) se practicó en 196 pacientes. En los restantes 4 pacientes no pudo realizarse por producirse prontamente el exitus, pero en todos ellos hubo confirmación necrópsica de vegetaciones. Los resultados (que están todos referidos al modo transtorácico) fueron diferentes según la localización de las lesiones:

4.2.1. Ecocardiografía en la E.I.D.

Se practicó en 97 pacientes mostrando vegetaciones en 74 de ellos (76,2 %). Las vegetaciones fueron identificadas mediante la ecografía en la válvula tricúspide aisladamente en 73 ocasiones. En dos casos hubo afectación concomitante de la válvula pulmonar y en otro caso se visualizaban también vegetaciones sobre el endocardio mural de ventrículo derecho, en un paciente portador de marcapaso. En otro paciente (también portador de marcapaso) las vegetaciones solo se vieron en el endocardio de ventrículo

derecho, en el sitio de inserción del cable del electroestimulador.

De estos 74 pacientes, en 65 el diagnóstico se hizo durante la primera exploración. Sin embargo hubo 9 pacientes (12,1 %) en los que la primera ecografía no visualizó alteraciones y una segunda exploración realizada al menos una semana después mostró vegetaciones.

En 30 pacientes se realizó también ecocardiografía al término del tratamiento. En 20 pacientes no se detectaron cambios sustanciales en el tamaño de las verrugas endocárdicas, en 2 había una clara reducción del tamaño y en otros 8 pacientes las vegetaciones habían desaparecido. De los 20 pacientes que aún permanecían con vegetaciones, 6 acudieron en un intervalo de 6 - 12 meses para la realización de un nuevo control y en 4 aún seguían visualizándose las lesiones aunque de menor tamaño, permaneciendo sin signos de infección.

Agrupamos a los pacientes según el tamaño (midiendo el diámetro máximo en cualquier proyección) y encontramos 19 pacientes con vegetaciones entre 0,3 y 0,9 cms, 28 pacientes entre 1 y 2 cms y finalmente 30 pacientes con vegetaciones de más de 2 cms de diámetro. En tres pacientes las mediciones se hicieron durante la necropsia.

Otros hallazgos visualizados fueron: derrame pericárdico

(35 pacientes) y rotura de cuerdas tendinosas (8 pacientes). La regurgitación tricuspídea fue muy frecuente (60 pacientes).

4.2.2. Ecocardiografía en la E.I.I.

Se realizó en 99 pacientes. En 78 pacientes con endocarditis sobre válvula nativa, la ecocardiografía mostró vegetaciones en 65 (83,3%). En 21 pacientes con endocarditis protésica, la ecocardiografía permitió el diagnóstico en 10 ocasiones (47,6%), siendo los resultados muy diferentes según el tipo de prótesis. Así, en 10 pacientes con prótesis metálica, la ecocardiografía confirmó el diagnóstico de endocarditis tan solo en 3 (30 %), gracias a la visualización de disección valvular progresiva, pero en 11 pacientes con prótesis biológica, la ecografía mostró disección valvular progresiva con fuga periprotésica en 6 pacientes (54,5%) y engrosamiento valvular compatible claramente con verrugas en 4 enfermos (36,3 %), lo cual permitió el diagnóstico ecográfico cierto en 7 pacientes (63,6%). En los restantes casos hubo normalidad ecográfica o bien alteraciones inespecíficas que no constituían un dato claro que apoyase el diagnóstico de EI. Los hallazgos ecográficos se detallan en la **TABLA 4.25.**

TABLA 4.25. Diagnóstico ecográfico en la EI

TIPO EI / HALLAZGOS	N	VEGE	DISF	DIAG (%)
EID	97	74	-	74 (76,2)
EII NATIVA	78	65	-	65 (83,3)
EII PROTESICA BIOLOGICA ¹	11	4	6	7 (63,6)
EII PROTESICA METALICA ²	10	-	3	3 (30)
TOTAL ECO	196	143	9	149 (76)

¹: Endocarditis Infecciosa Izquierda sobre válvula con prótesis de tipo biológico.

²: Endocarditis Infecciosa Izquierda sobre válvula con prótesis de tipo metálico

N: Número de ecografías realizadas **VEG**: Visualización de vegetaciones **DISF**: Detección de disfunción valvular con fuga periprotésica **DIAG**: número de ocasiones en los que la ecografía sustentó el diagnóstico

Solo en dos pacientes de esta serie, portadores de prótesis metálicas, pudo realizarse ecografía cardíaca transesofágica para confirmar la sospecha de endocarditis. En los dos casos, la ecografía transesofágica permitió el diagnóstico, que no había sido posible con el modo transtorácico.

En la EII no encontramos relación entre la presencia de vegetaciones en la ecografía y los fenómenos embólicos. Así, en los 69 pacientes en que se visualizaron vegetaciones (65 con EII nativa y 4 con EI protésica) se objetivaron embolismos en 29 (42%), frente a 14 pacientes con embolismos (46,6%) de los 30 que no mostraban vegetaciones en la ecografía.

4.3. RADIOGRAFIA DE TORAX

La radiografía de tórax en los enfermos con EII mostró signos de insuficiencia cardíaca izquierda en 52 pacientes. En seis pacientes que tenían participación de la válvula tricúspide (EI MIXTA) se visualizaron lesiones embólicas en pulmón.

En los pacientes con EID, en el momento de ingreso en el hospital, 10 tenían una radiografía normal, en 17 se apreciaba una única lesión embólica y en 73 casos los embolismos eran múltiples. A las 72 horas, de los 10 enfermos con radiografía inicial normal, cuatro habían desarrollado embolismos múltiples y otro presentaba una lesión única en pulmón. De los 17 pacientes con lesiones embólicas únicas, dos acabaron mostrando embolismos en otros segmentos pulmonares. El resultado final fue de cinco pacientes con radiografía normal, 16 con lesión única y 79 pacientes con embolismos pulmonares en varios segmentos pulmonares. Los embolismos pulmonares aparecían como lesiones nodulares, con distribución preferente en la periferia de campos pulmonares y a veces reacción o incluso derrame pleural, con posterior cavitación.

Si relacionamos estos resultados con el hallazgo de vegetaciones (mediante ecocardiografía o necropsia) encontraremos que el hecho de presentar embolismos múltiples está aso-

ciado ($\chi^2 = 42,47$ y $p < 0.01$) con la presencia de vegetaciones, tal como se muestra en la **TABLA 4.26**. No encontramos en cambio relación con el tamaño de las vegetaciones. Teniendo en cuenta los datos anteriores, el hallazgo de embolismos múltiples en la radiografía de tórax en la EID tiene un valor predictivo positivo (VPP) de 0,91 para la presencia de vegetaciones en cámaras derechas. Su valor predictivo negativo (VPN) es del 0,76.

TABLA 4.26. Relación entre los hallazgos radiológicos y la presencia de vegetaciones en la EID

EMBOLISMOS EN RX DE TORAX	PRESENCIA DE VEGETACIONES*		TOTAL DE PACIENTES
	NO	SI	
NO/UNICO	16 (76,1%)	5 (23,8%)	21
MULTIPLES	7 (8,8%)	72 (91,1%)	79
TOTAL	23	77	100

*: Comprobadas mediante ecocardiografía o necropsia

VPP: 0,91 VPN: 0,76

$p < 0,01$

Otros hallazgos encontrados se muestran en la **FIGURA 4.7**.

5. DIAGNOSTICO

Teniendo en cuenta los criterios diagnósticos antes enunciados, los 100 casos de EID fueron catalogados como 77 endocarditis definidas, 18 probables y 5 posibles.

Los 100 casos de EII fueron catalogados como 83 endocarditis definidas, 13 probables y 4 posibles. Treinta y dos casos fueron confirmados mediante examen anatomopatológico y/o cultivo de la verruga durante la cirugía o en la necropsia. De estos 32 casos, 28 habían sido catalogados previamente como EI "definidas" y 4 como EI "probables" utilizando los criterios clínicos previamente establecidos para el diagnóstico al iniciar el estudio.

6. EVOLUCION Y TRATAMIENTO

6.1. EVOLUCION Y TRATAMIENTO EN LA EID.

Todos los episodios fueron tratados médicamente desde un principio. El tiempo medio de remisión de la fiebre fue de 7 ± 14 días (rango: 1 - 72). En 74 pacientes con aislamiento de *S. aureus* en los hemocultivos como único germen, se utilizó como tratamiento antimicrobiano inicial cloxacilina en 66 ocasiones utilizándose vancomicina de manera inicial en 8 pacientes por presentar cepas meticilín resistentes. En 21 pacientes hubo cambios en el tratamiento antimicrobiano a lo largo de la evolución, cambiándose cloxacilina por vancomicina por decisión del facultativo que atendía al paciente. Estos cambios fueron debidos a toxicidad severa por cloxacilina (nefritis intersticial alérgica) en dos casos y por persistencia de la fiebre (más de 10 días) en los restantes 19 casos. En ninguno de los casos en que se cambió a vancomicina se observó descenso de la curva térmica atribuible al cambio de antimicrobiano. Otros antimicrobianos utilizados fueron: penicilina G (*Streptococcus* grupo viridans), cefotaxima (gramnegativos) y anfotericina B (*C. albicans*). Los aminoglucósidos asociados a la cloxacilina u otro fármaco durante la primera semana se utilizaron en 80 pacientes. En todos los casos se consideró el tratamiento empleado como apropiado.

Del total de pacientes con EID, 89 curaron y 11 fallecieron (todos ellos antes de completar dos semanas de tratamiento). De los 89 pacientes curados, 78 lo hicieron con el primer ciclo de tratamiento médico. En los otros 11 casos hubo fracaso terapéutico: tres casos por recidiva clínica y microbiológica al suspender el tratamiento (fiebre, fenómenos embólicos y hemocultivos positivos), y otros 8 casos por persistencia clínica de la sepsis al finalizar la 6ª semana de tratamiento antimicrobiano adecuado, por lo que se decidió su continuación. De estos 11 casos, 7 curaron tras otro ciclo de tratamiento médico de 8 semanas, pero en 4 casos fue necesario recurrir a la cirugía para lograr la curación. De estos cuatro casos que fueron intervenidos, uno de ellos era una EID por *S. aureus* meticilín sensible que recidivó tras un segundo ciclo de tratamiento antimicrobiano de 8 semanas). Otro paciente fue una EID por *S. aureus* y *Candida albicans* y otros dos eran portadores de marcapasos endocavitarios que fue preciso retirar con cirugía cardíaca y en los que, a pesar del tratamiento antibiótico, persistían los signos de sepsis a las 4 semanas, no habiendo sido posible la extracción manual completa del sistema. Los 4 pacientes intervenidos curaron. En uno de ellos se hizo una vegetectomía y anuloplastia tricuspídea y en otro fue necesaria la colocación de una prótesis biológica.

De los 5 pacientes portadores de marcapasos, uno de ellos

falleció súbitamente y en los otros cuatro fue preciso retirar siempre el sistema completo (generador y cables) para obtener la curación (dos con simple extracción manual y dos precisando cirugía cardíaca como se ha comentado antes).

De los once pacientes que fallecieron, siete lo hicieron por sepsis y SDRA que ocurrió siempre durante los 10 primeros días de tratamiento, dos por tromboembolismo pulmonar masivo (ambos con EID por *C. albicans* y verrugas micóticas de 4 cms de diámetro), uno por shock séptico y otro por fibrilación ventricular súbita secundaria a hiperkaliemia por fracaso renal agudo. En cuatro pacientes con SDRA se procedió a intubación y ventilación mecánica prolongada, falleciendo dos de ellos (50%).

De los 89 pacientes supervivientes solo hemos podido seguir durante un mínimo de un año a 34 (38,2 %). No ha habido secuela alguna salvo signos de fracaso ventricular derecho en 7 pacientes (20%), bien compensado solo ó con tratamiento diurético.

Un resumen de la evolución se detalla en la **FIGURA 4.8.**

6.2. EVOLUCION Y TRATAMIENTO EN LA EII.6.2.1. Mortalidad según el tipo de EII

Veintiséis pacientes murieron por causa de la endocarditis. Veintitrés durante su ingreso hospitalario y tres después del alta, por deterioro de su estado hemodinámico como consecuencia de la insuficiencia valvular resultante de la endocarditis. La mortalidad dependió en gran medida del tipo de EI, siendo mucho mayor en la endocarditis protésica precoz: 22,7% en la EI nativa, 26,6% en la EI protésica tardía versus 66,6% en la EI protésica precoz ($p < 0,01$). Estos datos se muestran en la TABLA 4.27.

TABLA 4.27. Tipo de EI y mortalidad en los episodios de EII.

TIPO DE EII	FINAL	MED	CIA	TOTAL (%) ^{&}
EI NATIVA N: 79	CURACION	46	15	61
	EXITUS	12	6	18 (22,7)
EVP TARDIA N: 15	CURACION	8	3	11
	EXITUS	4	0	4 (26,6)
EVP PRECOZ N: 6	CURACION	1	1	2
	EXITUS	1	3	4 (66,6)
100 episodios	TOTAL	72	28	100

&: Porcentaje de exitus con relación al tipo de EI

EVP TARDIA: Endocarditis protésica tardía **EVP PRECOZ:** Endocarditis protésica precoz **MED:** Pacientes sometidos a tratamiento médico solamente **CIA:** Pacientes intervenidos quirúrgicamente durante la fase activa de la EI

De estos 26 pacientes que murieron, 14 recibieron solamente tratamiento médico y 9 habían sido sometidos a intervención quirúrgica, muriendo 7 en el postoperatorio inmediato y 2 tras recidiva del proceso post intervención, no siendo operados de nuevo (un paciente con neoplasia y otro

anciano, con deterioro neurológico severo).

6.2.2. Mortalidad según el tipo de tratamiento

Del los 100 episodios de EII, 72 episodios fueron tratados con tratamiento médico exclusivamente y 28 con tratamiento quirúrgico en la fase activa de la EI. Setenta y cuatro episodios curaron completamente, 55 con tratamiento médico solamente y 19 necesitando reposición valvular durante la fase activa de la EI. Fallecieron en total 26 pacientes, 23 en la fase activa de la EI y tres más por posterior deterioro hemodinámico. Analizaremos ahora la mortalidad según el tipo de tratamiento recibido.

6.2.2.1 Tratamiento médico:

De 72 pacientes, murieron 17 (23,6%), 14 durante su estancia hospitalaria y tres por deterioro hemodinámico progresivo posterior al alta. Tres pacientes recidivaron (4,1 %). Uno de los pacientes tenía una EI aórtica por *E. faecalis* realizando tratamiento durante 4 semanas y en los otros dos pacientes el germen responsable era *Streptococcus* grupo viridans. En los dos últimos pacientes el tratamiento inicial no se consideró apropiado: un paciente tuvo un tratamiento irregular con múltiples interrupciones y en otro se utilizó penicilina a dosis bajas, siendo la CMI de este antimicrobiano de 1 ug/ml. Estos tres pacientes

curaron completamente tras un nuevo ciclo de tratamiento médico. El número total de curaciones finales fue pues de 55 (76,3%).

6.2.2.2. Tratamiento quirúrgico inicial:

Veintiocho pacientes necesitaron tratamiento quirúrgico en la fase activa de la EI, fundamentalmente por deterioro hemodinámico acompañado de persistencia de la fiebre. De ellos murieron nueve (32,1%), siete durante su estancia hospitalaria y dos más tarde por recidiva diferida del proceso (7,1 %), no considerándose adecuada en estos dos pacientes una nueva intervención, al tener uno de ellos una neoplasia maligna no resecable y el otro una edad muy avanzada, con demencia. El número final de pacientes curados con tratamiento quirúrgico asciende es por tanto de 19 (67,8 %).

6.2.2.3. Tratamiento quirúrgico diferido:

De los 19 pacientes intervenidos durante la fase activa de la EII que curaron, dos de ellos (10,5%) necesitaron reoperación posterior (uno de ellos en dos ocasiones) por dehiscencia protésica. En un caso se realizó a los 3 meses y en otro a los 3 y 9 años, sin que se comprobase recidiva de la EI en ninguno de ellos.

De los 55 pacientes curados inicialmente con tratamiento médico, 13 (23,6%) desarrollaron posteriormente insuficiencia cardíaca secundaria refractaria al tratamiento médico por lo que fue necesaria la cirugía de reposición valvular, estando en la actualidad asintomáticos. El tiempo medio de la intervención quirúrgica después de la curación fue de $11,6 \pm 6$ meses. En tres pacientes con EI por *C. burnetii* que se operaron por deterioro hemodinámico de manera diferida, se encontraron datos de actividad del proceso (véase más adelante), si bien los pacientes no mostraban síntomas.

Por tanto, el número total de enfermos operados fue de 41 (28 pacientes en el episodio agudo y 13 de forma diferida), precisando además dos pacientes reintervención por disfunción de la prótesis.

El resumen de la evolución de los pacientes con EII se muestra en la FIGURA 4.9.

6.2.3. Fracaso terapéutico

En 28 episodios hubo fracaso terapéutico: veinticinco de ellos con tratamiento médico inicial y tres por recidiva al finalizar éste. Las tres casos que recidivaron curaron con un segundo curso de tratamiento antimicrobiano, no preci-

sando cirugía.

De los veinticinco casos con fracaso inicial del tratamiento médico, siete pacientes murieron en estado séptico, realizándose la necropsia en tres de ellos, y aislándose el germen en las válvulas cardiacas. En los restantes 18 casos, la EII curó con tratamiento quirúrgico. En ellos se aisló el germen en el material valvular extraído en 9 casos, las tinciones fueron diagnósticas (con cultivo negativo) en 2 pacientes y no pudo aislarse mediante cultivo ni visualizarse microorganismo alguno en 7 pacientes, pero en ellos existían datos histológicos de endocarditis activa y la fiebre desapareció tras la intervención quirúrgica.

En la **TABLA 4.28** se muestran los procedimientos diagnósticos utilizados para confirmar la no curación microbiológica con el tratamiento inicial en los 28 episodios en que hemos considerado que hubo fracaso terapéutico.

TABLA 4.28. Pacientes con fracaso terapéutico tras tratamiento médico

PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO	NUMERO
Cultivo valvular ¹	12
Tinción valvular ²	2
Histología y sepsis clínica ³	7
Exitus y sepsis clínica ⁴	4
Clínica y hemocultivo ⁵	3
Total	28

1: Tres casos obtenidos en material necrótico

2: Los dos casos obtenidos tras intervención quirúrgica

3: En estos casos la fiebre y demás signos de sepsis desaparecieron tras la intervención

4: Habiendo transcurrido al menos dos semanas de tratamiento antimicrobiano correcto frente al germen.

5: Recidiva tras finalizar el tratamiento médico.

De los 28 pacientes operados en la fase activa de la EI, 25 tenían una EI piógena y 3 una EI por *C. burnetii*. En 24 se comprobó mediante cultivo, tinción, estudio histológico o serología, que el proceso séptico no estaba curado en el momento de la cirugía y de hecho, 21 presentaban fiebre hasta el momento de la intervención. Ocho (33,3%) de ellos fallecieron, dos por recidiva quirúrgica diferida, tras ser dados de alta y seis en el postoperatorio inmediato. Uno de ellos lo fue por hemorragia cerebral masiva y otro por fracaso hemodinámico súbito y BAV completo con persistencia de fiebre alta, no dando tiempo a una nueva intervención (lo consideramos una recidiva postquirúrgica temprana). Finalmente, los restantes cuatro mantuvieron un estado hemodinámico muy precario, con ventilación asistida prolongada y desarrollo de neumonía nosocomial, sin que hubiese

datos evidentes de recidiva de la endocarditis.

El número total de recidivas quirúrgicas fue por tanto de tres pacientes (9,6 %), una temprana (que no pudimos comprobar microbiológicamente al no poder obtener la necropsia) y dos tardías.

Si exceptuamos (por sus especiales características que veremos más adelante), los tres casos de EI por *C. burnetii* intervenidos, comprobamos que, de 25 operados hubo 11 casos con persistencia de la infección microbiológicamente demostrada en el momento de la cirugía mediante cultivo valvular o tinción de Gram positivos. De estos fallecieron seis, lo que representa el 54,5 % de ellos. En cambio, en otros 14 pacientes que fueron intervenidos con tinción y cultivo negativos en el material valvular extirpado, la mortalidad fue tan solo de tres pacientes (21,42 %). De estos 14 pacientes, 7 se operaron tan solo por deterioro hemodinámico no existiendo fiebre previa a la cirugía ni datos histológicos de actividad en el material extirpado. De estos 7 pacientes solo falleció un paciente por neumonía nosocomial tras ventilación asistida prolongada.

En cinco casos hubo dehiscencia protésica post intervención (17,8% del total de operados en la fase activa de EI), cuatro de ellos afectando a válvula aórtica y uno a mitral. En tres casos la dehiscencia estuvo acompañada de recidiva del proceso séptico (10,7% de recidivas en pacientes con

tratamiento quirúrgico), falleciendo los tres pacientes. En otros dos la dehiscencia se intervino (un paciente precisó dos intervenciones) y no se comprobó recidiva de la endocarditis.

6.2.4. Causas de muerte

Las diversas causas de muerte atribuibles a la EI, bien durante la fase activa o bien de manera diferida por la insuficiencia valvular resultante, se muestran en la **TABLA 4.29.**

TABLA 4.29. causas de muerte en la EII

Causas de Muerte	Número	(%)
FVI agudo y sepsis	15	(57,6)
Shock séptico	4	(15,3)
Infarto cerebral hemorrágico	1	(3,8)
Infarto cerebral isquémico	1	(3,8)
HDA masiva	1	(3,8)
Muerte súbita	1	(3,8)
FVI diferido	3	(11,5)
Total	26	(100)

FVI: Fracaso ventricular izquierdo

HDA: Hemorragia digestiva aguda

6.2.5. Duración de la fiebre

El tiempo medio de defervescencia de la fiebre tras iniciar el tratamiento antimicrobiano fue de $6,4 \pm 8$ días (0 - 39). La persistencia de la fiebre más allá de la primera semana tras instaurar tratamiento antimicrobiano correcto se asoció a la presencia de absceso paravalvular. Así, de los 30 episodios en los que la fiebre no remitió en los 7 primeros días de tratamiento, 10 (33.3%) presentaban absceso paravalvular, siete de ellos en pacientes portadores de prótesis, no desapareciendo la fiebre hasta la realización de la cirugía ($p < 0,01$). Estos casos desarrollaron asimismo trastornos de la conducción, apreciándose en tres de ellos bloqueo auriculo ventricular y en otro bloqueo agudo de rama izquierda.

6.2.6. Secuelas

De los 74 episodios curados de EII, once (14,8%) quedaron con serias secuelas neurológicas que se describen a continuación:

- * Hemiplejía: 4 (2 pacientes con afasia concomitante)
- * Hemiparesia: 4 (2 " " " ")
- * Amaurosis por endoftalmitis séptica.
- * Hemianopsia temporal.
- * Paraparesia por mononeuritis múltiple .

6.3. EI POR *Coxiella burnetii* (FIEBRE O CRONICA).

Se comentan separadamente los casos de endocarditis por *Coxiella burnetii*, pues si bien clínica y analíticamente no difirieron en gran medida de los restantes casos, su evolución sí es diferente. El tiempo previo al diagnóstico en este tipo de EI fue muy prolongado (252 ± 320 días frente a $24,4 \pm 28$ días del resto de endocarditis. $p < 0,01$) y en algunos casos de años (rango: 10 - 1.095 días). De los 8 casos de esta serie, 3 fueron intervenidos durante su primer ingreso por severo deterioro hemodinámico, diagnosticándose más tarde la infección por *Coxiella* al ser negativos los cultivos de sangre y material valvular y presentar unos títulos serológicos diagnósticos para este germen. Además en uno de ellos la técnica de inmunofluorescencia directa fue positiva sobre el material valvular extirpado y en otro fue positiva la PCR para *C. burnetii* en sangre y tejido valvular. Dos de estos tres pacientes han sido tratados durante 12 y 18 meses tras la cirugía (casos 2 y 4), suspendiéndose luego el tratamiento. Los títulos de Ac frente a Ag de fase I persisten altos pero los pacientes están asintomáticos tras tres años de seguimiento, por lo que no se ha reiniciado el tratamiento. El otro paciente (caso 8) lleva actualmente 12 meses de tratamiento y está aún en tratamiento al continuar con títulos altos frente a *Coxiella*. Los otros 5 pacientes no requirieron cirugía en su primer ingreso aunque cuatro de ellos presentaron de

forma diferida deterioro hemodinámico, interviniéndose tres. Dos pacientes portadores de prótesis biológica se operaron a los 7 (caso 3) y 3 meses (caso 5). En estos dos casos los títulos seguían altos a pesar del tratamiento y incluso en uno de ellos la PCR en sangre realizada 6 meses después de la intervención fue positiva, lo cual indica la no curación del proceso. Estos pacientes además suspendieron el tratamiento antibiótico a los 7 meses y la sintomatología recidivó, por lo que fue preciso reiniciar el tratamiento médico, cediendo de nuevo la clínica. Uno de ellos hizo tratamiento durante 12 meses más (caso 5) y permaneció asintomático pero lo hemos perdido para el seguimiento. El otro (caso 3) continua con tratamiento a los tres años de la intervención con títulos todavía altos. Un intento de retirar el tratamiento motivó una recaída con elevación de títulos. El tercer paciente (caso 1), que no era portador de prótesis, fue intervenido a los 5 años del diagnóstico inicial por deterioro hemodinámico progresivo. Previamente había abandonado el tratamiento (solo hizo 7 meses por decisión propia), y aunque en este intervalo había estado libre de síntomas, experimentó una recidiva tras la intervención (fiebre, malestar, anemia y trombocitopenia, elevación de parámetros inflamatorios y ascenso de títulos frente a fase I), precisando de nuevo tratamiento antibiótico durante un año más. Aunque persiste con títulos altos, está asintomático y ha abandonado de nuevo el tratamiento, también por decisión propia.

Otros dos pacientes tampoco fueron intervenidos inicialmente. Uno de ellos (caso 6) hizo tratamiento durante 12 meses y murió por accidente laboral (traumatismo craneoencefálico). El otro (caso 7) estuvo asintomático durante un año de tratamiento e ingresó de urgencia por deterioro hemodinámico progresivo, falleciendo horas antes de su intervención. Los títulos en ese momento seguían altos y la PCR para detección de *Coxiella* en sangre había sido positiva 4 meses antes, si bien el paciente no tenía fiebre y los parámetros analíticos se habían normalizado. No pudimos obtener la necropsia.

Un resumen de los aspectos epidemiológicos y clínicos se presenta en la **TABLA 4.30** y las diversas determinaciones serológicas se detallan en la **TABLA 4.31**.

TABLA 4.30. Datos epidemiológicos y clínicos en la EI por *C.burnetii*

CASOS	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad (años)	32	28	33	11	35	44	66	34
Sexo	V	V	M	V	M	V	V	V
Enf. previa	reu	bic	mix	-	reu	reu	reu	reu
Válvula	M/A	AO	MI	AO	MI	MI	M/A	M/A
Prótesis	no	no	BIO	no	BIO	MET	no	no
T.fiebre ¹	30	30	1095	10	240	120	30	365
Hepatomegalia	si	si	si	si	si	si	si	si
Esplenomegalia	si	si	si	no	si	si	si	si
Acropaquias	no	si	no	no	no	si	no	si
Embolismos	no	si	si	no	no	no	no	no
Anemia	si	si	si	si	si	si	si	si
Leucocitosis	no	no	no	si	no	no	no	no
Trombopenia	si	si	si	no	si	si	no	no
Bioq. Hepática	nor	no	alt	alt	nor	nor	alt	alt
Cirugía	si	si	si	si	si	no	no	si
T.recambio ²	60	ini	7	ini	3	-	-	ini
Tratamiento	D+TS	D+R	D	D	D	D	D+O	D+O
T.tratamiento ³	7+12	12	7+36	18	7+12	12	12	12
Evolución	asi	asi	asi	asi	per	exi	exi	asi

V: Varón M: Mujer reu: valvulopatía reumática bic: valvulopatía bicúspide mix: degeneración valvular mixomatosa MI: válvula mitral AO: válvula aórtica M/A: válvulas mitral y aórtica BIO: prótesis biológica MET: prótesis metálica nor: bioquímica hepática normal alt: bioquímica hepática alterada D: doxiciclina TS: cotrimoxazol O: ofloxacino R: rifampicina asi: asintomático exi: exitus per: perdido para el seguimiento ini: intervención realizada durante el ingreso

¹: Tiempo de evolución previo al diagnóstico (en días)

²: Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la intervención quirúrgica (en meses).

³: Tiempo total de tratamiento antibiótico

TABLA 4.31. Determinaciones serológicas en la EI por *C. burnetii*

MESES CASOS TITULO		0	12	24	36	48
1	F.II F.I	1/256 1/64	1/4096 1/512	1/4096 1/512	1/4096 1/512	1/4096 1/512
2	F.II F.I	1/2048 1/512	1/1024 1/512	1/1024 1/512	1/1024 1/512	1/1024 1/512
3	F.II F.I	1/4096 1/512	1/2048 1/256	1/2048 1/256	1/2048 1/65536	1/4096 1/4096
4	F.II F.I	1/2048 1/256	1/4096 1/512	1/2048 1/1024	1/2048 1/1024	1/2048 1/1024
5	F.II F.I	1/2048 1/512	1/4096 1/512	1/4096 1/1024		
6	F.II F.I	1/4096 1/512	1/8192 1/1024	1/4096 1/1024		
7	F.II F.I	1/16000 1/16000	1/1024 1/4096			
8	F.II F.I	1/16384 1/32000	1/8192 1/16384			

F.II: Anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta frente a antígenos de fase II

F.I : Anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta frente a antígenos de fase I

7. FACTORES PRONOSTICOS

7.1. FACTORES PRONOSTICOS EN LA EID

7.1.1. Mortalidad en la EID

Las variables independientes consideradas de antemano como posiblemente asociadas a la mortalidad, fueron estudiadas en primer lugar mediante la realización de un análisis univariante que se muestra en la **TABLA 4.32.**

TABLA 4.32.- Análisis univariante de los factores pronósticos en relación a la mortalidad observada durante el ingreso hospitalario en la EID.

FACTOR DE RIESGO Y CATEGORIA	N	EXITUS (%)	Odds ratio	IC	p
Días previos ≤ 14 días	73	4 (5,4)	1	(1,34 - 30,4)	0,007
> 14 días	27	7 (25,9)	6,04		
VIH					
negativo	38	1 (2,6)	1	(0,93 - 316,9)	0,03
positivo	62	10 (16,1)	7,12		
Derrame pleura ¹					
no	79	8 (11,1)	1	(0,23 - 6,98)	NS
sí	21	3 (14,2)	1,48		
Fracaso renal ²					
no	73	3 (4,1)	1	(1,55 - 44,3)	0,003
sí	27	8 (29,6)	7,21		
Vegetaciones					
no	23	1 (4,3)	1	(0,42 - 148,8)	NS
sí	77	10 (12,9)	3,28		
Tamaño Vegetac.					
0,5 - 2 cms	47	1 (2,1)	1	(2,31 - 882,2)	0,000
> 2 cms	30	9 (30)	19,72		
SDRA ³					
no	91	4 (4,3)	1	(9,27 - 855,8)	0,000
sí	9	7 (12,9)	76,13		
Aminoglucosido ⁴					
no	57	5 (8,7)	1	(0,12 - 9,54)	NS
sí	17	2 (11,7)	1,39		
Leucocitos					
> 12.000	57	5 (8,7)	1	(0,39 - 7,51)	NS
≤ 12.000	43	6 (13,9)	1,69		
Plaquetas					
> 120.000	57	3 (5,2)	1	(0,90 - 25,35)	0,03
≤ 120.000	43	8 (18,6)	4,11		

IC: intervalo de confianza para el 95%

¹: Empiema o derrame pleural masivo que obligase a toracocentesis

²: Creatinina ≥ 2 mg/dl

³: Síndrome del distress respiratorio del adulto

⁴: En aquellos pacientes con EID por *Staphylococcus aureus*

Como puede apreciarse, los factores que influyeron significativamente en la mortalidad, según este análisis, fueron: un tiempo previo de evolución prolongado (más de 14 días)

antes de acudir al hospital, la presencia de fracaso renal agudo, el desarrollo de SDRA, el tamaño de las vegetaciones (más de 2 cms) y, con menos fuerza, el hecho de tener enfermedad por el VIH y la existencia de trombocitopenia. Una comparación entre los distintos estadios de la infección VIH mostró una mayor mortalidad en pacientes que se encontraban en los estadios finales: 32,2 % de muertes en pacientes con estadios III y IV, frente al 9,6 % de pacientes en estadios I y II ($p = 0,01$). La mortalidad de los pacientes seropositivos en estadios I y II no fue significativamente mayor que la de los pacientes seronegativos. Estos datos se muestran en la **TABLA 4.33**.

TABLA 4.33. Infección VIH y mortalidad en la EID

INFECCION VIH [§]	CURACION	MUERTE	TOTAL
No infección	37	1	38
Estadio I	1	0	1
Estadio II	27	3	30
Estadio III	8	4	12
Estadio IV	16	3	19
TOTAL	89	11	100

§: Estadios de infección VIH según la clasificación de los CDC de 1986.

Posteriormente, en un análisis de correspondencia que se muestra en la **FIGURA 4.10.**, vemos que el único factor que se asocia de manera independiente con la muerte es el SDRA. Son factores de buen pronóstico en cambio, un periodo de evolución previo corto (menos de 14 días), un tamaño de vegetación no superior a 2 cms y la normalidad en el recuento plaquetario.

Finalmente, en un análisis de regresión múltiple paso a paso, encontramos que alcanzaban significación: la presencia de SDRA, la existencia de fracaso renal y la infección por el VIH (en estadios III y IV). La duración previa superior a dos semanas no alcanzó significación suficiente y no se ha incluido en el modelo. Tampoco fue significativo el tamaño alcanzado por las vegetaciones. Estos factores quedan reflejados en la TABLA 4.34.

TABLA 4.34. Análisis multivariante de los factores pronóstico con respecto a la mortalidad en la EID.

FACTOR DE RIESGO	CATEGORIA	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Días previos	> 14 días	3,41	0,46 - 25,25	0,08
Infección VIH ^{&}	presente	7,51	0,90 - 62,11	0,007
Función renal	Cr ≥ 2 mg/dl	14,45	1,63 - 128	0,000
S.D.R.A.	presente	41,15	4,50 - 376	0,000

[&]: Referida a los estadios III y IV del CDC

Teniendo en cuenta la diferente potencia de los factores estudiados, obtenemos la siguiente ecuación:

$$1$$

$$P (\text{muerte}) = \frac{1}{1 + e^{5,683 - 3,716 \cdot D - 2,671 \cdot R - 2,016 \cdot \text{VIH}}}$$

P (muerte): Probabilidad de muerte

VIH: Infección por el VIH estadios III y IV del CDC

R: Existencia de fracaso renal

D: Existencia de distress respiratorio del adulto

La bondad del modelo medida mediante la comprobación de la concordancia entre casos observados y previstos se muestra en la **TABLA 4.35**. El hecho de la muerte se consideró como éxito y un caso se consideró como esperado o previsto cuando su probabilidad, según la ecuación anteriormente enunciada, superaba el valor de 0,5. Como puede apreciarse, la predicción negativa (supervivencia) con este modelo es la máxima posible (100%). En cambio la capacidad de predicción de la muerte tan solo es del 64,6%.

TABLA 4.35. Relación entre casos observados y esperados (previstos) para la mortalidad en la EID según el modelo de regresión logística.

MORTALIDAD EID	CASOS PREVISTOS		
CASOS OBSERVADOS	NO éxito	SI éxito	TOTAL (%)
NO éxito	89	0	89 (100%)
SI éxito	4	7	11 (63,6%)
TOTAL	93	7	100

7.1.2. Fracaso terapéutico en la EID

Para el análisis de los factores que influyeron en el fracaso terapéutico se han excluido los pacientes que fallecieron precozmente (la mayoría por SDRA) ya que ninguno de ellos llegó a completar 14 días de tratamiento antimicrobiano correcto.

En el análisis univariante que se muestra en la **TABLA 4.36.**, vemos como los factores que alcanzan significación son la existencia de fracaso renal, el tamaño de las vegetaciones (mayores de 2 cms) y el tiempo de desaparición de la fiebre (más de 7 días). No influyeron en el fracaso la presencia de empiema pleural o la utilización de los aminoglucósidos. Sin embargo, la ausencia de derrame pleural importante y la utilización de aminoglucósidos, se asoció a una menor duración de la fiebre, como también se muestra en la tabla.

En el análisis de correspondencias no encontramos ningún factor que se relacionara con la existencia de fracaso terapéutico (**FIGURA 4.11**). Sin embargo, factores de buen pronóstico muy evidentes fueron la ausencia de fracaso renal o empiema pleural y el tamaño de las vegetaciones (menores de 2 cms).

TABLA 4.36.- Análisis univariante de los factores pronósticos en relación con el fracaso en el tratamiento médico de primera intención en la EID.

FACTOR DE RIESGO Y CATEGORIA	N	FRACASO N (%)	Odd rat	IC	p	Fiebre (días)	
						X ± \bar{O}	p
T. previo ≤ 14 días	69	8 (11,5)	1	0,21-	NS	14,7±15	NS
> 14 días	20	3 (15)	1,35	6,42		14,9±15	
VIH positivos	52	4 (7,6)	1	0,64-	NS	14,7±15	NS
negativos	37	7 (18,7)	2,46	14,02		14,7±15	
D. pleura ¹ no	70	7 (10)	1	0,45-	NS	13,0±15	0,003
si	19	4 (21)	2,40	10,86		21,1±21	
F. renal ² no	70	5 (7,1)	1	1,28-	0,01	12,1±12	0,004
si	19	6 (31,5)	6	28,27		24,3±19	
Vegetación no	22	1 (4,5)	1	0,47-	NS	5,5±5	0,000
si	67	10 (15)	3,68	167,3		17,8±16	
Tamaño Veg. 0,5 - 2 cms	22	3 (6,5)	1	1,36-	0,008	12,5±9	0,000
> 2 cms	67	7 (33,3)	7,17	47		29,1±21	
Aminogluc. ³ si	52	5 (9,6)	1	0,26-	NS	14,3±12	0,000
no	15	3 (20)	1,88	10,94		21,9±22	
Leucocitos ≤ 12.000	37	3 (8,1)	1	0,45-	NS		
> 12.000	52	8 (15,3)	2,06	12,87			
Plaquetas ≥ 120.000	54	5 (9,2)	1	0,29-	NS		
< 120.000	35	6 (17,1)	1,33	5,75			
Fiebre ≤ 7 días	41	0 (0)	-	-	0,003		
> 7 días	37	11 (30)					

IC: Intervalo de confianza para el 95%

¹: Empiema o derrame pleural masivo que obligase a toracocentesis

²: Fracaso renal (creatinina ≥ 2 mg/dl)

³: Utilización de aminoglucósidos en los casos con *S. aureus*

T. previo: Tiempo de evolución previo antes del tratamiento

En el análisis de regresión logística múltiple paso a paso en cambio, hubo tres factores que mostraron claramente influencia sobre la probabilidad de fracaso terapéutico. Estos factores fueron: la existencia de fracaso renal, el tamaño de las vegetaciones y, sobre todo, la duración de la fiebre superior a una semana. Estos datos quedan reflejados en la TABLA 4.37.

TABLA 4.37. Análisis multivariante de los factores pronóstico con respecto al fracaso terapéutico en la EID.

FACTOR DE RIESGO	CATEGORIA	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Vegetaciones	> 2 cms	6,66	1,30 - 34,01	0,001
Función renal	Cr ≥ 2 mg/dl	6,66	1,30 - 34,01	0,001
Fiebre	> 7 días	35211	8064 - 153139	0,000

La relación de estos factores con respecto a la probabilidad de fracaso terapéutico se plasma en la siguiente fórmula:

1

$$P(\text{fracaso}) = \frac{1}{1 + e^{13,26 - 1,896 \cdot R - 1,896 \cdot V - 10,47 \cdot DF}}$$

P (fracaso): Probabilidad de fracaso terapéutico.

R: Existencia de fracaso renal.

V: Vegetaciones de diámetro mayor de 2 cms.

DF: Duración de la fiebre más de 1 semana.

La bondad del modelo medida mediante la comprobación de la concordancia entre casos observados y previstos se muestra en la **TABLA 4.38**. El hecho del fracaso terapéutico se consideró como éxito y un caso de fracaso se consideró como esperado o previsto cuando su probabilidad, según la ecuación anteriormente enunciada, superaba el valor de 0,5. Como puede apreciarse, la capacidad predictiva para el fracaso terapéutico del modelo es baja (36,6%), siendo en cambio muy alta (97,4%) la probabilidad de curación en el supuesto de que no se den los factores antes enunciados.

TABLA 4.38. Relación entre casos observados y esperados (previstos) para el fracaso terapéutico en la EID según el modelo de regresión logística.

FRACASO TERAPEUTICO	CASOS PREVISTOS		
CASOS OBSERVADOS	NO éxito	SI éxito	TOTAL (%)
NO éxito	76	2	78 (97,4%)
SI éxito	7	4	11 (36,3%)
TOTAL	83	6	89

7.2. FACTORES PRONOSTICOS EN LA EII

7.2.1. Mortalidad en la EII

Los diferentes factores que influyeron se muestran en un primer análisis univariante en la **TABLA 4.39**.

TABLA 4.39. Análisis univariante de los factores pronosticos en relación con la mortalidad en la EII.

FACTOR DE RIESGO Y CATEGORIA	Nº	EXITUS N (%)	Odds ratio	IC	p
Días Previos > 14 días	53	7 (14,8)	1	0,83-7,53	0,05
≤ 14 días	47	16 (30,1)	2,47		
Edad < 65 años	91	19 (20,8)	1	1,18-40,7	0,015
> 65 años	9	4 (44,4)	4,29		
Enferm. previa ¹ no	81	14 (17,2)	1	1,31-14,3	0,008
si	19	9 (47,3)	4,31		
Tipo de germen G. bajo riesgo ²	82	14 (17)	1	1,44-16,60	0,005
G. alto riesgo	18	9 (50)	4,86		
Prótesis cardíaca no	79	15 (18,9)	1	0,82-8,42	NS
si	21	8 (38,0)	2,63		
Cirugía cardíaca ³ no	72	14 (19,4)	1	0,66-5,85	NS
si	28	9 (32,1)	1,96		
Retraso cirugía ⁴ no	26	5 (19,2)	1	1,88-36,6	0,003
si	23	15 (65,2)	7,88		
Shock ⁵ no	91	15 (16,4)	1	4,62-1820	0,000
si	9	8 (88,8)	40,53		
FVI ⁶ no	48	2 (4,1)	1	3,66-158	0,000
si	52	24 (46,1)	17,25		
Regurgitación v. ⁷ grados 1 - 2	69	15 (21,7)	1	0,53-4,50	NS
grado 3	30	9 (30)	1,54		

IC: Intervalo de confianza para el 95%

- 1: Enfermedad previa concomitante: Insuficiencia renal o hepática o neoplasia avanzada.
- 2: Germen de alto riesgo: *Staphylococcus aureus* y hongos.
- 3: Cirugía cardíaca durante el ingreso hospitalario inicial.
- 4: En aquellos pacientes con indicación de cirugía.
- 5: Shock de origen séptico.
- 6: Fracaso ventricular izquierdo. Se incluyen 3 pacientes con fracaso diferido antes de 2 meses tras el alta hospitalaria.
- 7: Regurgitación valvular medida mediante ecocardiografía. Solo se han considerado 99 pacientes ya que en uno de ellos no se pudo realizar

TABLA 4.39. Análisis univariante de los factores pronosticos en relación con la mortalidad en la EII (continuación).

FACTOR DE RIESGO Y CATEGORIA	Nº	EXITUS (%)	Odds ratio	IC	P
Arritmia aguda ⁸					
no	87	13 (14,9)	1		0,000
si	13	10 (76,9)	18,97	3,99-116,5	
Fracaso renal ⁹					
no	72	8 (11,1)	1		0,000
si	28	15 (53,5)	9,23	2,91-30,30	
A.V.C. ¹⁰					
no	79	16 (20,2)	1		0,02
si	21	10 (47,6)	3,58	1,16-11,18	
Leucocitos ¹¹					
4 - 12.000	48	6 (12,5)	1		
< 4.000	16	6 (37,5)	4,20	0,94-19,38	0,03
> 12.000	36	11 (30,5)	3,08	0,90-11,33	0,07
Plaquetas ¹²					
≥ 120.000	86	18 (20,9)	1		NS
< 120.000	14	5 (37,7)	2,10	0,49-8,0	
Fiebre desap. ¹³					
si	70	3 (4,2)	1		0,000
no	30	20 (66,6)	44,67	10,0-259,7	

8: Solo se incluyen las arritmias presentadas durante el ingreso

9: Cuando creatinina \geq 2 mg./dl

10: Accidente vascular cerebral, hemorrágico o no

11: Leucocitos/mm³

12: Plaquetas/mm³

13: Desaparición de la fiebre antes de la primera semana con tratamiento médico

Como puede apreciarse, tuvieron influencia pronóstica la edad, la presencia de enfermedad concomitante grave, los embolismos en SNC, la presencia de fallo ventricular y shock, así como la presencia de arritmias agudas, fracaso renal, la no desaparición de la fiebre antes de la primera semana y la leucopenia inicial. El tiempo de evolución previo inferior a 2 semanas (endocarditis aguda) no alcanzó

significación aunque mostró tendencia a una peor evolución ($p= 0,05$). La existencia de prótesis, considerada globalmente, no tuvo influencia en el pronóstico vital. Sin embargo, cabe decir que la endocarditis protésica precoz si se asoció claramente a un peor pronóstico como se explicó anteriormente (**TABLA 4.27**). Así, la endocarditis protésica precoz tuvo un 66,6% de mortalidad frente a un 22,7% de la endocarditis sobre válvula nativa y un 26,6% de los casos de endocarditis sobre válvula protésica de tipo tardío (odds ratio: 6,70 y $p= 0,03$). El tratamiento quirúrgico inicial considerado globalmente no influyó en la mortalidad. En cambio, el retraso en su realización, así como la no realización cuando estaba indicado a juicio del facultativo que atendía al paciente, produjo un aumento significativo de aquella.

En el análisis de correspondencias (**FIGURA 4.12**), la mortalidad se relacionó con la presencia de fracaso renal, la existencia de arritmias agudas y el retraso en la cirugía.

El análisis de regresión múltiple paso a paso se muestra en la **TABLA 4.40**. Como puede apreciarse, influyeron de manera clara en la mortalidad: la presencia de arritmias agudas durante el proceso, la existencia de shock y el retraso en el momento de la cirugía de reposición valvular. Asimismo, tuvo importancia el hecho de que la fiebre desapareciera en

la primera semana del inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado.

TABLA 4.40. Análisis multivariante de los factores pronóstico con respecto a la mortalidad en la EII.

FACTOR DE RIESGO	CATEGORIA	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Enf. previa ¹	presente	8,13	0,76 - 86,20	0,06
Días previos ²	< 14 días	12,80	1,36 - 120	0,05
Fiebre desa. ³	> 7 días	22,22	2,45 - 400	0,000
Arritmias ⁴	presentes	29,58	1,52 - 574	0,02
Shock ⁵	presente	32,46	1,55 - 675	0,000
Retraso CIA ⁶	presente	37,45	3,52 - 396	0,001

- ¹: Enfermedad debilitante previa: insuficiencia renal o hepática avanzadas, neoplasia subyacente o inmunodepresión
- ²: Tiempo de evolución de la EI antes de acudir al hospital
- ³: Tiempo de desaparición de la fiebre tras iniciar el tratamiento antimicrobiano
- ⁴: Arritmias de inicio durante el desarrollo del proceso (se excluyen las padecidas anteriormente por el paciente).
- ⁵: Shock de origen séptico
- ⁶: Demora de más de 72 horas en la realización de la cirugía tras la decisión adoptada por el clínico.

Teniendo en cuenta la diferencia potencia de los factores estudiados, obtenemos la siguiente fórmula:

1

$$P(\text{muerte}) = \frac{1}{1 + e^{4,01 - 3,48 \cdot \text{sho} - 3,10 \cdot \text{des} - 3,62 \cdot \text{ret} - 3,38 \cdot \text{arr}}}$$

P (muerte): probabilidad de muerte

sho: presencia de shock séptico

des: no desaparición de la fiebre en la 1ª semana de tratamiento

ret: retraso en la realización de cirugía

arr: aparición de arritmia aguda

La bondad del modelo medida mediante la comprobación de la concordancia entre casos observados y previstos se muestra en la **TABLA 4.41**. El hecho de la muerte se consideró como éxito y un caso de muerte se consideró como esperado o previsto cuando su probabilidad, según la ecuación anteriormente enunciada, superaba el valor de 0,5. Como vemos la capacidad predictiva para la mortalidad del modelo es del 69,2%, siendo en cambio muy alta (94,5%) la probabilidad de curación en el supuesto de que no se den los factores antes enunciados.

TABLA 4.41. Relación entre casos observados y esperados (previstos) para la mortalidad en la EII según el modelo de regresión logística.

MORTALIDAD	CASOS PREVISTOS		TOTAL (%)
	NO éxito	SI éxito	
CASOS OBSERVADOS			
NO éxito	70	4	74 (94,5%)
SI éxito	8	18	26 (69,2%)
TOTAL	78	22	100

Analizaremos ahora más detalladamente dos factores, la regurgitación valvular y el fracaso hemodinámico, así como su relación con la necesidad de tratamiento quirúrgico:

7.2.2. Regurgitación valvular y cirugía

El grado de regurgitación valvular no tuvo influencia por sí solo en la mortalidad, si bien un grado avanzado se

asoció claramente a la necesidad de tratamiento quirúrgico, tal como se muestra en las **TABLAS 4.42 y 4.43 y 4.44**. En ellas hemos considerado el total de pacientes intervenidos, tanto en el momento del ingreso hospitalario, como en el seguimiento posterior. Se han considerado 99 pacientes pues en otro no pudo realizarse la ecografía antes de su fallecimiento.

TABLA 4.42. Regurgitación valvular y cirugía

GRADOS	N	CIA*	TOTAL	VIVOS	MUERTOS
1	28	SI	4	2	2
		NO	24	21	3
2	41	SI	14	12	2
		NO	27	20	7
3	30	SI	23	18	5
		NO	7	3	4

$p < 0,01$ (con respecto a la necesidad de cirugía)

*: 13 pacientes con cirugía diferida

(tiempo medio: 12 ± 6 meses)

TABLA 4.43. Regurgitación MITRAL y CIRUGIA

GRADOS	N	CIA*	TOTAL	VIVOS	MUERTOS
1	17	SI	2	1	1
		NO	15	14	1
2	18	SI	6	5	1
		NO	12	9	3
3	10	SI	8	6	2
		NO	2	0	2

$p < 0,01$ (con respecto a la necesidad de cirugía)

*: 5 pacientes con CIRUGIA diferida (tiempo medio: 9 ± 4 meses)

Grado 1: Regurgitación mitral leve

Grado 2: Regurgitación mitral moderada

Grado 3: Regurgitación mitral severa

TABLA 4.44. Regurgitación AORTICA y CIRUGIA

GRADOS	N	CIA*	TOTAL	VIVOS	MUERTOS
1	11	SI	2	1	1
		NO	9	7	2
2	23	SI	8	7	1
		NO	15	11	4
3	20	SI	15	12	3
		NO	5	3	2

$p < 0,01$ (con respecto a la necesidad de cirugía)

*: 8 pacientes con CIRUGIA diferida (tiempo medio: 14 ± 6 meses)

Grado 1: Regurgitación aórtica leve

Grado 2: Regurgitación aórtica moderada

Grado 3: Regurgitación aórtica severa

Puede apreciarse que en aquellos casos con insuficiencia valvular grave (grado 3) la cirugía se hace claramente necesaria: 76,6% de operados frente a 34,1% de pacientes operados con grado 2 y tan solo 14,2% de pacientes operados con regurgitación valvular de grado 1 ($p < 0,01$). Así mismo, puede apreciarse que la mortalidad aumenta de manera significativa en aquellos pacientes que en esta situación de severo deterioro valvular no son operados: 57,1% de

mortalidad en pacientes no operados con regurgitación severa frente a 12,5% en pacientes con regurgitación leve ($p < 0,05$).

7.2.3. Fracaso hemodinámico y cirugía

La cirugía, globalmente considerada no influyó en el pronóstico tal como se ha demostrado anteriormente. Sin embargo, se demuestra una clara relación entre el tipo de fracaso ventricular inicial y la necesidad de cirugía, tal y como se muestra en la TABLA 4.45.

TABLA 4.45. Tipo de FVI inicial y CIRUGIA

TIPOS FVI	N	CIA	TOTAL	VIVOS	MUERTOS
1	17	SI	8	5	3
		NO	9	7	2
2 [§]	14	SI	10	10	0
		NO	4	1	3
3	20	SI	13	7	6
		NO	7	0	7

$p < 0,01$

§: Se incluyen tres pacientes que presentaron signos de FVI ya durante su ingreso pero que no fueron intervenidos en ese momento, aunque sí antes de 3 meses.

El hecho de presentar inicialmente fracaso ventricular bien controlado con tratamiento médico (tipo 1), no fue factor de mal pronóstico con un 37,5% de mortalidad al ser

sometidos a intervención quirúrgica y 22,2% sin cirugía; $p > 0,05$). El fracaso progresivo (tipo 2) tuvo muy buen pronóstico en los intervenidos, aumentando claramente la mortalidad los retrasos en la indicación del tratamiento quirúrgico de reposición valvular (0% si cirugía frente a 75% de mortalidad en los no intervenidos; $p < 0,01$). El fracaso ventricular severo y mantenido (tipo 3), indicó claramente la necesidad de tratamiento quirúrgico inmediato (100% de mortalidad en los pacientes sin cirugía), y tiene una alta mortalidad aún cuando se realice la cirugía: 46%; $p < 0,05$. La mortalidad aumenta pues a medida que se deteriora la situación hemodinámica del paciente, pero esta situación, independientemente de la cirugía no alcanza significación estadística por sí misma (29,4% de mortalidad con fracaso hemodinámico de grado 1 frente a 65% si fracaso de grado 3; $p = 0,06$). En cambio, el retraso o la no realización la cirugía se convierte en el factor decisivo en la mortalidad. Esto se muestra en las **TABLAS 4.46 y 4.47**.

TABLA 4.46. Mortalidad y momento de la cirugía.

CIRUGIA CARDIACA	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
No indicación	43	8 [§]	51
Cia sin FVI agudo	13	0	13
Cia y FVI sin retraso	8	5	13
No Cia/FVI ^{&} y retraso	8	15	23

$p < 0,000$

§: 2 pacientes mueren por causa ajena a la EI

&: 8 pacientes no llegaron a intervenir a pesar de la indicación de tratamiento quirúrgico por deterioro hemodinámico. El resto se intervino con más de 72 h. de retraso.

TABLA 4.47. Retraso en la CIA y MORTALIDAD

RETRASO	N	EXITUS (%)
NO	26	5 (19,2)
SI	23	15 (65,2)

$p < 0,01$ Odds ratio: 7,88 (1,84 - 36,68)

7.2.4. Fracaso terapéutico en la EII

Los factores que influyeron decisivamente en una mayor proporción de fracasos terapéuticos con el tratamiento médico inicial se analizan detalladamente de manera univariante en la TABLA 4.48. Se han excluido de este análisis a 7 pacientes que fallecieron antes de completar al menos dos semanas de tratamiento antimicrobiano correcto.

Como puede apreciarse, según este análisis tuvieron influencia en el fracaso: la presencia en el paciente de una enfermedad debilitante, el grado de regurgitación valvular y la existencia de fracaso hemodinámico, el fracaso renal agudo y la persistencia de la fiebre más allá de una semana con tratamiento antimicrobiano apropiado.

TABLA 4.48. Análisis univariante de los factores pronósticos con respecto al fracaso terapéutico en la EII.

FACTOR DE RIESGO Y CATEGORIA	Nº	FRACASO (%) TERAPEUTICO	Odds ratio	IC	p
Días Previos ≤ 15 días	47	13 (27,6)	1	0,47-3,39	NS
> 15 días	46	15 (32,6)	1,27		
Enferm. previa ¹ no	77	18 (23,3)	1	1,52-20,5	0,005
si	16	10 (62,5)	5,46		
Tipo de germen G. bajo riesgo	81	23 (28,3)	1	0,40-7,34	NS
G. alto riesgo ²	12	5 (41,6)	1,80		
Prótesis cardiaca no	76	20 (26,3)	1	0,72-8,35	NS
si	17	8 (47)	2,49		
Fracaso VI ³ no	48	4 (8,3)	1	3,57-54,6	0,000
si	45	24 (53,3)	12,57		
Regurgitación V. ⁴ grados 1 - 2	64	12 (18,7)	1	1,70-14,7	0,001
grado 3	28	15 (53,5)	5		
Shock no	91	30 (32,9)	1	0,02-162	NS
si	2	1 (50)	2		
Fracaso renal ⁵ no	70	15 (21,4)	1	1,55-14,6	0,003
si	23	13 (56,5)	4,77		
Desapar. fiebre ⁶ ≤ 1 semana	68	5 (7,3)	1	22,8-1414	0,000
> 1 semana	25	23 (92)	144,9		
Leucocitos ⁷ 4 - 12.000	48	10 (20,8)	1	0,80-13,3	0,05
< 4.000	15	7 (46,6)	3,33		
> 12.000	30	11 (36,6)	2,20		
Plaquetas ⁸ < 120.000	13	2 (15,3)	1	0,52-26	NS
≥ 120.000	80	26 (32,5)	2,65		

¹: Enfermedad previa concomitante: insuficiencia renal o hepática o neoplasia avanzada.

²: Germen de alto riesgo: *Staphylococcus aureus* y hongos.

³: Fracaso ventricular izquierdo. Se incluyen 3 pacientes con fracaso diferido antes de 3 meses tras el alta hospitalaria.

⁴: Regurgitación valvular medida mediante ecocardiografía. Solo se han considerado 92 pacientes ya que en uno de ellos no se pudo realizar.

⁵: Cuando creatinina ≥ 2 mg./dl

⁶: Desaparición de la fiebre antes de la primera semana con tratamiento médico

⁷: Leucocitos/mm³

⁸: Plaquetas/mm³

En el análisis de correspondencia que se aprecia en la FIGURA 4.13 se observa que la variable que se correlacionó claramente con el fracaso terapéutico o la curación fue la duración de la fiebre.

Finalmente, en el análisis multivariado que se muestra en la TABLA 4.49 podemos apreciar que los dos factores fundamentales para predecir un fracaso terapéutico fueron: la presencia de una enfermedad concomitante y la no desaparición de la fiebre en el plazo de una semana tras la instauración de tratamiento antimicrobiano correcto.

TABLA 4.49. Análisis multivariante de los factores pronóstico con respecto al fracaso terapéutico la EII.

FACTOR DE RIESGO	CATEGORIA	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	p
E. concomitante ¹	presente	7,27	1,43 - 54	0,03
Fiebre desap. ²	> 7 días	161,6	20,53 - 1658	0,000

¹: Enfermedad subyacente potencialmente inmunodepresora

²: Persistencia de la fiebre más allá de la primera semana a pesar de tratamiento antimicrobiano correcto

Teniendo en cuenta los factores enunciados anteriormente la ecuación resultante es:

$$P(\text{fracaso}) = \frac{1}{1 + e^{2,9 - 1,98 \cdot \text{enf} - 5,08 \cdot \text{des}}}$$

P (fracaso): Probabilidad de fracaso terapéutico

enf: enfermedad concomitante potencialmente inmunodepresora

des: no desaparición de la fiebre tras la 1ª semana de tratamiento

La bondad del modelo medida mediante la comprobación de la concordancia entre casos observados y previstos se muestra en la **TABLA 4.50**. El hecho del fracaso terapéutico se consideró como éxito y un caso de fracaso se consideró como esperado o previsto cuando su probabilidad, según la ecuación anteriormente enunciada, superaba el valor de 0,5. Como puede apreciarse la capacidad predictiva para el fracaso terapéutico del modelo es muy alta (82,1%), siendo aún más alta (96,9%) la probabilidad de curación en el supuesto de que no se den los factores antes enunciados.

TABLA 4.50. Relación entre casos observados y esperados (previstos) para el fracaso terapéutico en la EII según el modelo de regresión logística.

FRACASO TERAPEUTICO	CASOS PREVISTOS		
CASOS OBSERVADOS	NO éxito	SI éxito	TOTAL (%)
NO éxito	63	2	65 (96,9%)
SI éxito	5	23	28 (82,1%)
TOTAL	68	25	93

V. DISCUSSION

1. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Este estudio clínico que recoge los casos de EI habidos en nuestro hospital a lo largo de 8 años muestra que esta entidad no es afortunadamente frecuente, oscilando su número alrededor de 1/1.000 ingresos, como sucede en otras series^{1-3,509}, si bien puede suponer hasta el 0,8% en los servicios que atienden específicamente a esta entidad. En este sentido hay que resaltar el aumento experimentado en los dos tipos (EII y EID) desde el año 1988. Esto podría deberse a que a partir de este año la búsqueda de casos fue prospectiva, pero también al gran aumento de la patología derivada del consumo de drogas por vía parenteral del cual la endocarditis derecha no es más que una (y quizás de las más graves) de sus complicaciones¹⁴³. A partir del año 1990 sin embargo, parece apreciarse un descenso paulatino de los casos de EID. Aunque tres años son pocos para evaluar correctamente una tendencia, creemos que esto podría estar en relación con el progresivo cambio en la vía de administración de la heroína que se ha observado en los últimos años aunque, al parecer, con distinto ritmo según las zonas geográficas. Así, los primeros casos de EID fueron descritos en España en Cataluña, en el año 1981⁵¹⁰. Posteriormente se publicaron numerosos estudios que confirmaban el surgimiento de esta entidad^{144,511,512}, en paralelo aumento con el número de problemas derivados de la adicción parenteral atendidos en los servicios de urgencias y en los servicios de Medicina Interna⁵¹³⁻⁵¹⁵, además del número de

decomisos de droga⁵¹⁶. En cambio, en 1988 Miralles et al⁵¹⁷, también en Cataluña, advertían del descenso paulatino observado en el número anual de casos de EID a partir de 1986, poniéndolo en relación con el abandono del consumo parenteral por miedo al SIDA y con el uso más frecuente de cocaína por vía inhalatoria. Nosotros no pudimos confirmar este aspecto en ese momento concreto⁵¹⁸, pero tres años más tarde empezamos a evidenciar el descenso, que también ha sido descrito con detalle en nuestra comunidad autónoma y que parece en gran parte motivado por el cambio de administración de la heroína de la vía parenteral a la inhalatoria⁵¹⁹⁻⁵²¹. Derivado también de la estrecha vinculación de la EID con el consumo de drogas por vía parenteral es el hecho de que los casos de EID se den en una población de neto predominio masculino (9:1) y agrupada en torno a la tercera y cuarta décadas de la vida, mientras que en cambio los casos de EII se reparten en todas las décadas sin una clara agrupación. Confirmamos también la tendencia apuntada en otros estudios previos hacia un aumento en la edad media de los casos de EII^{5,6,29,421}, que se sitúa entre los 45-55 años. Esto podría ser debido a un descenso en la incidencia de enfermedad reumática⁴⁹, así como al progresivo envejecimiento poblacional⁵²², ya que una mayor supervivencia permitiría el asentamiento de la endocarditis sobre enfermedades valvulares degenerativas y prótesis cardíacas, más propias de pacientes de más edad. En este estudio el 81% de los pacientes tenían una enfermedad valvular predisponente para el desarrollo de endocarditis. Aunque

hemos comprobado un claro aumento de la patología degenerativa mitral, tal como se describe en otros estudios⁵³, la causa más frecuente es la enfermedad reumática, que a pesar de haber experimentado un indudable retroceso, sigue siendo la más común de las enfermedades valvulares en nuestro medio⁵²³. Es de resaltar también el aumento en las endocarditis protésicas (21% de las EII en esta serie), reflejo del gran avance de la cirugía cardíaca en los últimos años, y también los casos de EID por electroestimuladores cavitarios, casi desconocidos en nuestro país hasta hace 20 años. Las enfermedades congénitas (especialmente la valvulopatía bicúspide) representan por último un 16% de los casos de EII en esta serie y, dado su neto predominio en varones, podrían explicar la mayor proporción de casos de EII en varones (2:1), como se describe tradicionalmente³⁻⁹. En este estudio hasta un 19% de pacientes con EII no poseían enfermedad valvular subyacente, cifra acorde con lo descrito habitualmente^{3-9,28,29}. Estos casos podrían ser debidos, en parte, a la existencia de lesiones degenerativas mínimas no detectables en la ecografía y ni siquiera en el acto quirúrgico, pero suficientes para servir como núcleo de iniciación para la endocarditis, sobre todo en pacientes ancianos⁵²⁴. Por otra parte, la adicción a drogas por vía parenteral y las manipulaciones diagnóstico-terapéuticas han contribuido al reciente aumento del número de gérmenes con mayor virulencia como causa de la endocarditis (*S. aureus* y enterococos fundamentalmente) que se sabe que pueden infectar válvulas normales^{34,525-527}. Ello

explicaría que en series necrópsicas más recientes no se detectara lesión valvular subyacente en el 60% de los casos⁵²⁸, porcentaje que no es desde luego extrapolable a la globalidad de los casos, ya que, por su misma naturaleza, estos gérmenes virulentos producen mayor mortalidad introduciendo un sesgo esencial que hace imposible concluir una estimación general a expensas de casos necropsiados.

2. MICROBIOLOGIA

Al igual que en la mayoría de las series los cocos grampositivos siguen siendo los agentes etiológicos fundamentales en ambos tipos de EI^{3-9,14,17,27-30}. Globalmente *S. aureus* representa más del 50% de los aislamientos gracias a su neto predominio en los casos de EID (77%), lo cual concuerda con lo descrito en casi todas las series^{135,136,138,142,-144-148}. En la década de los 70 y a principios de los 80 en Detroit y Chicago se describieron numerosos casos de EI en ADVP causados por *P. aeruginosa*⁵²⁹⁻⁵³¹. Los pacientes utilizaban en su mayoría una peculiar combinación de fármacos cuyas tabletas trituraban y luego diluían en agua para su posterior inyección endovenosa: pentazocina (analgésico opiáceo) y tripelenamina (antihistamínico con fuerte acción sedante). Esta solución poseía efectos bactericidas y esto quizás explicaba la relativa ausencia de otros gérmenes productores de EI salvo la cepa O11 de *P. aeruginosa*, que se comprobó era resistente y capaz de multiplicarse en la solución. Así mismo, muestras de agua

recogida en los grifos de los lavabos utilizados por algunos de los pacientes para inyectarse contenían frecuentemente este germen. Esta conducta no suele producirse en nuestro medio, por lo que no es de extrañar el bajo porcentaje de este germen en el estudio. Diez cepas (10,7%) de los *S. aureus* aislados fueron resistentes a la meticilina, lo cual coincide con el 11,2% los aislamientos recogidos en un estudio transversal realizado en nuestro país⁵³², y con el porcentaje encontrado (9% y 10,6%) en dos series recientes de EI sobre ADVP^{146,147}. En la literatura hay descritos brotes comunitarios de infecciones por *S. aureus* meticilín-resistentes, sobre todo en ADVP de áreas geográficas concretas^{340,533,534}, habiéndose implicado la toma indiscriminada de cefalosporinas orales por este colectivo como el mecanismo de selección de las cepas resistentes, y la transmisión del germen persona a persona mediante agujas contaminadas como el mecanismo de perpetuación de la cepa. Este hecho reviste una extraordinaria importancia pues este grupo de adictos colonizados constituirían un reservorio potencial para la introducción de las cepas resistentes en el hospital^{533,535}. En este medio las cepas se transmiten rápidamente sobre todo por contacto, siendo el personal sanitario el principal vector, lo cual requiere complejas medidas para su control⁵³⁶. En nuestro país el hecho de la meticilín resistencia ha aumentado de manera muy rápida, pasando de tasas de en torno al 1,5% en 1988⁵³⁷ a cifras que superan el 10% tan solo cinco años después⁵³². Brotes nosocomiales de *S. aureus* meticilín-

resistente se han descrito en numerosos centros españoles y el nuestro no ha sido una excepción⁵³⁸⁻⁵⁴².

En la EII *S. aureus* ocupa la segunda posición, siendo *S.* grupo viridans el principal germen responsable, como aún sucede en la mayoría de las series^{3,28-30,50,51}. Su origen es fundamentalmente bucal, como lo prueba el hecho de que en la mitad de los aislamientos hubiese el antecedente de una manipulación dentaria y, junto con *S. aureus*, es el germen con más frecuencia aislado en las EI comunitarias. *S. epidermidis* en cambio es un germen de claro hábitat nosocomial y su tercera posición le viene dada por su indiscutible preponderancia en los casos de endocarditis protésica y por las cada vez más frecuentes manipulaciones vasculares que se realizan hoy día en el medio hospitalario. Efectivamente, gracias al fenómeno de la adherencia favorecido por la producción del *slime*⁵⁴³ y su ubicuidad en la piel, *S. epidermidis* se ha convertido en el primer patógeno hospitalario relacionado con el uso de catéteres y bioprótesis, siendo por tanto el germen más frecuente en la EI nosocomial^{56,65,544,545}, tal como sucede en este estudio. *E. faecalis* ocupa el cuarto puesto y aunque en series recientes se ha comprobado un aumento de casos relacionado con bacteriemias de origen muchas veces nosocomial^{527,545} nosotros no hemos encontrado diferencias en la tasa de casos comunitarios o nosocomiales, con foco de origen urinario ó digestivo, fundamentalmente. Por último merece la pena resaltar que *C. burnetii* representa en esta

serie hasta el 8% de los casos de EII (4% de la serie global), lo cual es sin duda inusual, pero tampoco una rareza ya que en algunos estudios la EI por *C. burnetii* representa hasta el 3% de todas las EI de un área geográfica³⁸. Posiblemente su baja expresión en las series habituales se deba a que muchos casos no son diagnosticados¹³⁶. La tasa de EI polimicrobianas alcanzó el 3,5% y en cambio, el número de hemocultivos negativos de 14% en la EID y de 25% en la EII. Esta última cifra debe matizarse pues hubo ocho casos de EI por *C. burnetii*, germen que no es posible cultivar en medios sintéticos y que se ha implicado como la principal causa de endocarditis con hemocultivo negativo en ausencia de tratamiento antimicrobiano^{254,546}. Teniendo también en cuenta que hubo cinco aislamientos de gérmenes en otras localizaciones diferentes a la sangre (válvula cardíaca, nódulo de Osler, cables de electroestimulador y empiema pleural) que permitieron el diagnóstico causal, el número de casos de etiología no conocida se reduce al 11% en la EID y al 14% en la EII, lo cual no es una cifra "preocupante" ya que en la literatura las cifras oscilan entre el 2,5 y el 31%⁵⁴⁷. Como sucede en la mayoría de trabajos^{27,28,402,546}, casi la mitad (41%) de estos pacientes con germen desconocido habían tomado previamente antimicrobianos por lo que el número de casos con germen no conocido y sin tratamiento antibiótico previa no excede del 8,5%.

En 48 casos pudimos conocer el presumible origen de la bacteriemia en la EII, comprobando que en su mayor parte

fue de origen bucal (*S. grupo viridans*) y vascular (*S. aureus* y *S. epidermidis*), estando asociada a una manipulación previa en casi el 80% de las ocasiones. Las manipulaciones vasculares fueron en su inmensa mayoría (exceptuamos 7 casos de ADVP) nosocomiales y, de hecho, el número de este tipo de EI ha ido en franco aumento representando en el último año (1992) el 33% de todas las EII. Esto representa un importante problema ya que la EI es una grave complicación que incide especialmente en pacientes valvulópatas, generalmente portadores de prótesis y cuya edad (tal como se ve en este estudio) es significativamente mayor que la de los pacientes con EI de la comunidad. Estos enfermos suelen tener además otras enfermedades asociadas (que muchas veces son la causa de su ingreso en el hospital) y su mortalidad es mayor^{52,65,544,545} como también se ve en esta serie. En un estudio multicéntrico realizado en seis hospitales de EEUU hasta el 16% de pacientes con prótesis cardíacas que sufrieron una bacteriemia por *S. epidermidis*, desarrollaron posteriormente una EI. La principal puerta de entrada fueron las manipulaciones vasculares y aunque el catéter se retiró en todos los casos y se indicó tratamiento antibiótico (en la mayoría de los casos superior a dos semanas de duración), estas medidas no fueron en absoluto efectivas⁵⁶. Por tanto, parece razonable extremar las precauciones en este grupo de pacientes y lejos de indicar profilaxis antimicrobiana, sería deseable en primer lugar un exquisito cuidado con los accesos vasculares indicándolos sólo cuando son estrictamente necesarios. En este

supuesto es necesario un recambio periódico si son periféricos así como una vigilancia constante para proceder a su retirada ante el más mínimo signo de infección⁵⁴⁸. Extremando estas medidas, hasta el 54% de casos de EI nosocomial en este estudio podría haberse evitado.

Dejando a un lado las manipulaciones vasculares, sorprende que en 23 pacientes con manipulaciones en los que estaba indicada la profilaxis antimicrobiana, solo ocho (34,7%) la recibieran. Si no consideramos los 9 casos en que ni el paciente ni el médico conocían la valvulopatía predisponente, quedan 6 casos (26%) en los que ésta no se realizó sin motivo aparente (todas ellas manipulaciones dentales). La utilización de profilaxis antimicrobiana para la EI ha sido ampliamente debatida, fundamentalmente de cara a su coste/rendimiento⁵⁴⁹⁻⁵⁵⁴. Un encuesta realizada en Holanda⁵⁵⁵ sobre 455 pacientes valvulópatas mostró que el 69,5% recordaban el haber sido informados de la necesidad de profilaxis antimicrobiana en ciertas manipulaciones. Este porcentaje variaba según la edad y si en adultos jóvenes era del 77%, en pacientes mayores de 60 años descendía al 48%. A pesar de ello, de los que habían sufrido manipulaciones (90% de ellas dentales) tan sólo el 22% habían realizado correctamente la profilaxis prescrita. Los mismos autores en un interesante estudio de casos-control⁴⁸⁶ encontraron que en la mitad de los casos de EI en Holanda durante los años 1986, 87 y 88 no se conocía valvulopatía previa. De aquellos pacientes portadores de una valvulopa-

tía predisponente conocida, tan solo el 12,7% habían sufrido en los 30 días previos al inicio de los síntomas una manipulación predisponente a la EI (90% de tipo dental). De ellos, sólo el 20% habían recibido profilaxis correcta. Los autores concluyen que, suponiendo un efecto protector de la profilaxis de al menos el 75% y suponiendo también que se hubiese dado a todos los pacientes, ésta posiblemente solo habría prevenido la EI en un 6% de todos los casos y en el 10% de sujetos con valvulopatía conocida. La mayoría de los casos se dieron pues en pacientes sin valvulopatía conocida (no susceptibles por tanto de recibir profilaxis) y en pacientes sin manipulaciones previas. El hecho de que tan solo el 12,7% de todos los casos de EI incidieran sobre pacientes valvulópatas conocidos que habían sufrido manipulaciones (con profilaxis o sin ella) permite deducir que el riesgo de EI tras manipulaciones dentales es realmente bajo. La mayoría de las EI se deberían por tanto a múltiples bacteriemias transitorias no susceptibles de ser cubiertas. Sin embargo no hay que olvidar que en este estudio los pacientes portadores de prótesis valvulares habían sido excluidos, cuando son precisamente estos los que más riesgo tienen de sufrir EI. Por tanto, parece razonable mantener ésta en cierto subgrupo de pacientes considerados como de alto riesgo^{556,557} y creemos que debe insistirse en la concienciación de este aspecto actuando tanto sobre el paciente como sobre el facultativo.

3. CLINICA y COMPLICACIONES

3.1. CLINICA Y COMPLICACIONES EN LA EID

La clínica de la EID va a estar motivada fundamentalmente por dos aspectos: 1) El cuadro séptico derivado de la diseminación a través del torrente vascular del germen productor (*S. aureus* en la mayoría de casos) y 2) la localización de la lesión sobre la válvula tricúspide, lo cual va a producir constantes embolismos en territorio pulmonar, pero escaso deterioro hemodinámico. La afectación de la válvula pulmonar es rara y generalmente está asociada, como en este estudio, a la afectación tricuspídea, siendo excepcional su infección aislada¹⁴⁶.

La triada sintomática de paciente ADVP, fiebre alta con infiltrados pulmonares y bacteriemia constante por *S. aureus* ha prevalecido en el 75% de nuestros casos, coincidiendo con lo descrito en numerosos estudios^{66,67,135,136,138-142,144-148,156,157}. El curso fue agudo, acudiendo en su inmensa mayoría en la segunda semana de evolución. La fiebre alta fue un hallazgo constante (100% de los pacientes) y en casi un 90% el segundo síntoma localizador fue pulmonar (tos y dolor costal pleurítico). Solo encontramos soplo de regurgitación tricuspídea en el 45% de los casos al inicio y en la mayoría de estos casos era débil y de difícil diferenciación de los llamados "funcionales", por lo que este hallazgo no suele apoyar el diagnóstico^{66,67,-}

135, 136, 138, 142, 144-148, 156, 157. Las complicaciones intracardíacas fueron frecuentes, pero con escasa repercusión clínica. Así, hubo 35 casos con derrame pericárdico que no tuvo repercusión alguna en la evolución y en 28 casos hubo claros signos de fracaso derecho (13 de ellos asociados a signos ecográficos de rotura de aparato subvalvular), pero se controlaron bien con tratamiento médico y la cirugía de reposición valvular solo fue necesaria en un paciente. Casi un 25% de los pacientes presentaron alteraciones de la conciencia y aunque es posible que esto fuese debido a la sepsis y a que la mayoría de nuestros pacientes eran consumidores de psicotropos, no puede descartarse la existencia de microembolismos cerebrales. Series amplias han mostrado episodios embólicos en SNC en pacientes con EID^{187,189}. De hecho, 27 de nuestros pacientes mostraron embolismos en territorio sistémico (articulaciones y piel) y este hallazgo ha sido constatado también en varias series necrópsicas^{53,154,155,558}. Esto podría explicarse en parte por la tromboflebitis de las venas pulmonares que actuaría como un foco de rediseminación y por la permanencia del foramen oval permeable, comprobado hasta en el 18% de la población normal⁶⁷ y que nosotros también pudimos comprobar en uno de los cuatro pacientes intervenidos. Es además sobradamente conocida la capacidad de *S. aureus* para diseminarse en numerosos territorios a partir de la bacteriemia inicial^{559,560}, sin que exista necesariamente una endocarditis. La principal complicación de la EID fue el SDRA, que conllevó la muerte en el 75% de los casos.

Esta complicación sucedió en las dos primeras semanas de evolución, posiblemente provocada por la continua suelta de embolismos. La presencia de fracaso renal fue un hallazgo frecuente (27 casos) y dentro de su etiología multifactorial destacamos la afectación glomerular (15 casos), con patrón histológico en los casos biopsiados de glomerulonefritis proliferativa exudativa, como ha sido descrito en la sepsis por *S. aureus*^{16,561-563}, y la afectación tubular tóxica (8 casos), fundamentalmente por aminoglucósidos, cuyos niveles deben siempre monitorizarse estrechamente en estos pacientes.

3.2. CLINICA Y COMPLICACIONES EN LA EII.

En esta entidad hubo más variabilidad en los síntomas y complicaciones derivada del propio hecho de la diversidad de pacientes (en edad, cardiopatía predisponente y enfermedad acompañante), localización (aórtica o mitral), tipo de endocarditis (nativa o protésica) y germen productor. Así, el periodo medio de evolución previo al diagnóstico fue de 24 ± 28 días si excluimos los casos producidos por *C. burnetii* en los que este se demoró en gran manera (252 ± 320 días), hecho sobradamente descrito en las literatura donde se recogen casos de hasta 20 años de evolución^{121,390-564,565}. Pudimos objetivar la existencia de soplo en 88 pacientes si bien este hecho no tuvo demasiada trascendencia pues la gran mayoría de pacientes eran cardiópatas

conocidos y en la mayoría de los casos no pudimos recoger si las características del soplo en el momento del diagnóstico de EI habían cambiado con respecto al soplo previo. De hecho, este dato exploratorio es en gran parte subjetivo y en los nuevos criterios de Duke, solo se recoge como criterio diagnóstico la aparición de un soplo nuevo⁷³. En consonancia con la literatura, la insuficiencia cardíaca fue la complicación más frecuente e importante en este tipo de EI⁴⁶³. Encontramos derrame pericárdico en 16 casos aunque solo en uno era purulento, no influyendo en los demás casos en la evolución del proceso. El desarrollo de absceso perianular fue frecuente (33%) en aquellos casos de EII sobre válvula protésica, mientras que en la EII nativa apenas alcanzó el 4% de los casos. En la mitad de los casos los abscesos perianulares se asociaron a bloqueos en la conducción auriculoventricular por lo que la monitorización electrocardiográfica de estos pacientes es fundamental y los trastornos en la conducción, asociados a la persistencia de la fiebre a pesar de tratamiento antimicrobiano correcto, deben siempre hacernos pensar en esta complicación, especialmente si la EI asienta sobre una prótesis cardíaca^{173,207-210,247,250}.

Cuarenta y seis pacientes presentaron fenómenos embólicos y la mayoría de ellos fueron en SNC. La presencia de embolismos no se relacionó significativamente con el tipo de EII (nativa o protésica), localización (mitral o aórtica) ni tampoco con el germen globalmente, aunque los

casos de *C. burnetii* tuvieron ciertamente un menor número de fenómenos embólicos y los casos debidos a *Staphylococcus aureus* en cambio fueron los más embolígenos, como así reflejan la mayoría de autores^{6,27-30}. En la tercera parte de los casos de EII con complicaciones neurológicas, el ingreso en el hospital vino motivado por el súbito déficit motor, obteniéndose poco después el diagnóstico de endocarditis. Por ello, es importante mantener un alto grado de sospecha en todo paciente valvulópata y con episodio embólico a nivel de SNC, que tenga o haya tenido en días previos fiebre, debiéndose explorar otras zonas posibles de embolismos: piel y mucosas, bazo, fondo de ojo, etc, ya que el 50% de pacientes con EI y embolismo en SNC presentarán embolismos en otros territorios⁴⁰⁸. Si a ello unimos la toma de hemocultivos seriados (con alta rentabilidad, aún sin fiebre), el diagnóstico de una posible EI será difícil que pase inadvertido. De los seis episodios hemorrágicos, tres eran debidos probablemente (no pudimos confirmar uno de los casos) a arteritis séptica ó aneurismas micóticos que sangraron profusamente y los otros tres fueron episodios embolígenos que sangraron posteriormente en pacientes con anomalías en la coagulación (dos de ellos anticoagulados con dicumarínicos). Es obligado pues realizar TAC cerebral en todo paciente con EII que presente el más mínimo signo neurológico (a veces, una simple cefalea), e incluso sin sintomatología previa si está anticoagulado^{177,178}, pues en muchos casos no hay sintomatología acompañante o ésta es de poca entidad⁴¹³. Las causas de un

evento hemorrágico en SNC pueden ser infartos isquémicos que sangran secundariamente, arteritis séptica ó aneurismas micóticos^{183,184}. No parece que el hecho de tener o no anticoagulación previa influya en la incidencia de embolismos^{177,178} y lo que si está suficientemente demostrado es que el numero de éstos disminuye drásticamente a partir del momento en que se instaura el tratamiento antimicrobiano-188-190,410. Sin embargo, en aquellos pacientes con una complicación hemorrágica, el hecho de estar anticoagulados puede agravarla significativamente^{183,184,407,408}. Por ello es recomendable la vigilancia clínica y radiológica (inclusive con TAC seriados durante las dos primeras semanas de tratamiento) y en caso de presentar lesiones sangrantes ó potencialmente sangrantes (infarto isquémico extenso), debe suspenderse la anticoagulación durante un tiempo prudencial para evitar complicaciones hemorrágicas mayores. Conviene recordar de nuevo que más del 90% de los episodios embólicos ocurrieron antes de completar las primeras dos semanas de tratamiento antimicrobiano, como muestran otros trabajos^{187-190,410-413}, y que la mayoría de ellos estaban presentes en el mismo momento del diagnóstico. Por ello creemos que la indicación de cirugía basada en varios episodios embólicos solo debe contemplarse a partir de al menos una semana de tratamiento antimicrobiano correcto. Al contrario, parece juicioso demorar (siempre que ello no conlleve un riesgo inaceptable por deterioro hemodinámico) una intervención quirúrgica en presencia de un embolismo cerebral extenso, por la alta probabilidad de

sangrado en el acto operatorio^{566,567}.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

4.1. ANALITICA

La analítica no fue especialmente de gran ayuda en el diagnóstico de EI ya que sus alteraciones son inespecíficas y pueden darse en multitud de procesos sépticos de curso agudo ó crónico. Anemia y VSG elevadas fueron prácticamente constantes en ambos tipos. En la EID fue más frecuente el hallazgo de leucocitosis (57% vs 37% en la EII) por el elevado número de casos debidos a gérmenes de curso agudo (*S. aureus*). La leucopenia, trombocitopenia y la movilización de las transaminasas fueron también más frecuentes en la EID y esto podría ser debido -además de lo reseñado anteriormente-, al hecho de que muchos enfermos presentaban enfermedad por el VIH en estado avanzado y coinfección con los virus de la hepatitis B y C.

4.2. ECOCARDIOGRAFIA

La ecografía bidimensional se mostró como un valioso instrumento que contribuyó al diagnóstico en 149 ocasiones (76%) y que es fundamental para la detección de complicaciones intracardiácas. El porcentaje de diagnósticos establecido mediante esta técnica fue parecido en ambos

tipos de EI: 74 casos en EID y 75 casos en EII, estando acordes con la literatura más reciente⁵⁶⁷⁻⁵⁷⁰. Sin embargo, es preciso resaltar que en la EII los resultados dependieron en gran medida del tipo de endocarditis. Así, mientras que en la EII sobre válvula nativa el porcentaje de visualización de vegetaciones fue de 83%, en la EII sobre prótesis biológica el porcentaje de diagnóstico cierto se redujo al 63% y ello considerando como diagnóstico cierto la simple disfunción de la prótesis en presencia de otros datos clínicos relevantes (fiebre, hemocultivos positivos y fenómenos embólicos). En la EII sobre prótesis metálica su efectividad se redujo a tan solo el 30%. Es fácil deducir pues la necesidad de la técnica transesofágica en la EII protésica ya que permite un diagnóstico más certero y precoz, advirtiendo además de posibles complicaciones intracardíacas tales como abscesos perivalvulares, que a veces es muy difícil visualizar con la técnica transtorácica^{72,73,228-232}. También en pacientes ya intervenidos, sometidos muchas veces a ventilación mecánica prolongada en UCI y con mala ventana costal, esta técnica resulta sencillamente indispensable si quiere hacerse una evaluación postoperatoria correcta.

La visualización de vegetaciones en la EID en este estudio se relacionó claramente con la presencia de embolismos sépticos, mientras que esto no ocurrió en los casos de EII. Este tema ha sido objeto de fuerte controversia, siendo los datos diferentes según los diversos autores. Los primeros

estudios encontraron una clara relación entre presencia de vegetaciones y embolismos e incluso entre vegetaciones y mal pronóstico por desarrollo posterior de fallo ventricular, llegándose a sugerir que el subgrupo de pacientes con EI y presencia de vegetaciones en la ecografía delimitaba un grupo de alto riesgo en el que había que considerar la cirugía como primera opción terapéutica^{159,211,217}. Sin embargo estos estudios iniciales recogían una casuística muy escasa y utilizaban la ecografía en modo M que tiene mucha menor sensibilidad por lo que probablemente los casos en que se visualizaban vegetaciones (y que generalmente evolucionaban mal) eran aquellos en los que el tamaño de la vegetación alcanzaba dimensiones muy grandes. Posteriormente, con series más amplias y utilizando la ecografía bidimensional se vio que esta relación no estaba tan clara^{69,225}. Algunos autores intentaron entonces relacionar en la EID los embolismos y la mala evolución con el tamaño de las vegetaciones. De este modo, vegetaciones mayores de 1 cm se asociarían a un peor pronóstico, siendo más frecuentes los embolismos y la necesidad de cirugía⁵⁷¹⁻⁵⁷⁴. En la EII los resultados son aún más contradictorios si cabe. Mientras que algunos autores encuentran una clara relación entre la presencia de vegetaciones y embolismos así como otras complicaciones (por ej. desarrollo de insuficiencia cardíaca)^{569,570,575,576}, otros no ven asociación significativa y en cambio implican otros factores como por ejemplo el tipo de germen y el tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro y la instauración de tratamiento

antimicrobiano adecuado^{148,190,577}. Parece pues que en las EI de curso subagudo (fundamentalmente por *S. grupo viridans*) el tamaño de las vegetaciones sí podría estar en relación con la frecuencia de embolismos, mientras que en las EI de curso agudo (*S. aureus* fundamentalmente) los embolismos no tendrían relación alguna con el tamaño y el único factor decisivo sería la rapidez en la instauración del tratamiento antimicrobiano. La diferencia encontrada en este estudio entre los dos tipos de EI y la asociación con embolismos posiblemente estribe en que los casos de EID son generalmente producidos por *S. aureus* (germen con reconocida capacidad para producir embolismos en la endocarditis) y tienen como territorio diana los pulmones, donde son fácilmente detectados mediante una simple radiografía. En cambio, en la EII hay mucha mayor diversidad de gérmenes (lo cual podría influir en la incidencia de embolismos según los gérmenes predominantes en cada serie) y el territorio diana es amplio, muchas veces con poca expresividad clínica (ej. bazo), y no tan accesible a la documentación iconográfica. Esto haría que muchos episodios embólicos pasaran desapercibidos. Por otra parte, como hemos comentado anteriormente, la ecografía transtorácica en algunos tipos de EII tiene un bajo rendimiento, por lo que el hecho de no visualizar vegetaciones en la ecografía, no quiere decir que no existan. Si a todo ello unimos el hecho de que no todos los autores definen de igual manera los embolismos, muchas veces no aclaran si son detectados antes o después del tratamiento antimicrobiano, la realiza-

ción de la ecografía no se hace en el mismo momento y, finalmente, que se tiende a unir en el mismo estudio EI nativa y protésica así como EID y EII, comprenderemos la diversidad de resultados. Por todo ello, en ausencia de series homogéneas y con exploraciones sistemáticas, es difícil comprobar una asociación clara entre vegetaciones y embolismos como la vista en la EID.

Un hecho frecuentemente observado mediante la ecografía fue la presencia de derrame pericárdico (35 pacientes con EID y 16 con EII). Este derrame no tuvo consecuencias en la evolución salvo en un caso en que era purulento y el paciente falleció por shock séptico. Rubin y Moellering⁵⁷⁸ han sugerido que la ecocardiografía es básica para detectar precozmente el derrame pericárdico que se asocia siempre a la pericarditis purulenta, necesitando entonces cirugía inmediata. Esta afirmación es algo arriesgada ya que el hallazgo de derrame pericárdico es bastante común en pacientes con sepsis (especialmente *S. aureus*) y salvo el caso antes mencionado, ninguno de nuestros pacientes con derrame pericárdico presentó evidencia clínica de pericarditis purulenta o taponamiento, como también han comprobado otros autores¹⁴⁷. Por tanto, creemos que la simple objetivación del derrame no debe motivar a la pericardiocentesis salvo que haya otros datos clínicos que orienten hacia pericarditis purulenta o taponamiento⁵⁷⁹.

Por último, es interesante resaltar que en los pocos

pacientes en los que pudimos realizar un seguimiento ecográfico adecuado, la mayoría seguía presentando vegetaciones tiempo después de su curación, si bien con tendencia a la desaparición a lo largo de muchos meses, como pudimos comprobar en la EID y como está descrito en la literatura^{159,223,225,573}. Por tanto, la desaparición pronta de las vegetaciones no puede en modo alguno adoptarse como un criterio útil para evaluar la respuesta al tratamiento y en el caso de que ello sucediera deberíamos pensar en la posibilidad de rotura de la vegetación con embolismo subsiguiente. Por otra parte, la simple visualización de vegetaciones en un paciente con episodio previo de EI no puede considerarse como un diagnóstico cierto de EI en ausencia de otros datos clínicos. Este hecho es especialmente importante en pacientes ADVP que frecuentemente presentan bacteriemias por *S. aureus* y en quienes deben investigarse antecedentes de EID previa antes de establecer el diagnóstico de EID por la simple visualización de vegetaciones.

4.3. RADIOGRAFIA DE TORAX

Mientras que en la EII esta prueba solo sirvió para objetivar el grado de deterioro hemodinámico, en la EID tuvo una importancia decisiva para el diagnóstico. Efectivamente, en pacientes con imágenes radiológicas de embolismos múltiples, comprobamos la existencia de vegetaciones (mediante ecografía o necropsia) en el 91% de ellos, con un

valor predictivo positivo de 91% y un valor predictivo negativo del 76%. Ello tiene una indudable importancia si consideramos el hecho del enorme incremento de urgencias hospitalarias motivadas por pacientes ADVP⁵¹³⁻⁵¹⁵. Estos pacientes acuden habitualmente por fiebre sin focalidad clara y en muchas ocasiones tras una venopunción realizada en malas condiciones de asepsia. Muchos de ellos están además infectados por el VIH, con inmunodepresión evidente y expuestos a múltiples patógenos oportunistas que complican el diagnóstico. La decisión de si hospitalizar o no a estos pacientes se presenta entonces complicada pues es necesario basarla en hechos clínicos que no siempre están claros en el momento de acudir al hospital⁵⁸⁰. El hecho de su condición de ADVP activos, la fiebre alta, a menudo con leucocitosis y el hallazgo frecuente de bacteriemia por *S. aureus* obligan necesariamente a descartar el diagnóstico de EID⁵⁸¹. En estas condiciones un estudio ecográfico parece pues la pieza fundamental para tomar la decisión^{579,582} y sin embargo, éste no es siempre posible de manera urgente en todos los centros, inclusive en los de tercer nivel. Por ello, la radiografía que es un método simple, rápido y fácilmente analizable por cualquier clínico, alcanza aquí un valor inestimable. Hay que resaltar que un 50% de casos en que la radiografía fue inicialmente normal, y había otras sospechas clínicas de EID, las imágenes embólicas fueron visibles en el plazo de 48 horas. Por tanto, parece razonable en los casos de sospecha de EID y radiografía normal una observación previa de al menos 48 horas. Si en

este tiempo la fiebre alta continúa, los hemocultivos son positivos y la radiografía de tórax cambia, el diagnóstico de EID es altamente probable, por lo que el ingreso será ineludible.

5. DIAGNOSTICO

Los criterios diagnósticos establecidos desde el inicio de este estudio para el diagnóstico de EI se realizaron siguiendo los ya publicados por Von Reyn et al en 1981²⁸. Sin embargo, modificamos la catalogación de "endocarditis definida" mediante la incorporación de aquellos casos que presentaban hemocultivos repetidamente positivos (o serología diagnóstica para la endocarditis por *C. burnetii*) y hallazgos diagnósticos en la ecografía (vegetación o fuga paravalvular en el caso de prótesis cardíaca). También consideramos como patología predisponente el hecho de ser ADVP, por la frecuencia de EI en este colectivo. En ellos el agente etiológico es casi siempre *S. aureus* (germen capaz de producir EI en válvulas normales) y la válvula afectada la tricúspide. Esta válvula suele ser previamente normal, aunque se supone en dañada por las múltiples sustancias que acompañan a la heroína y que son vehiculadas directamente al torrente sanguíneo a través de sucesivas venopunciones^{144-148,154-158}. Estas consideraciones ya habían sido tenidas en cuenta por muchos autores debido a la necesidad de unos criterios más adecuados para el diagnóstico de la EI en pacientes ADVP^{135,136,138,144-148}

entidad que vino a representar un importante número de ingresos en las unidades de patología infecciosa a mediados de los años 80^{514,515,518} y que era prácticamente desconocida en los 70, fecha de la mayoría de casos recogidos por Von Reyn. Por otra parte, el espectacular avance motivado por la ecografía que permitía la visualización directa del substrato anatómico de la EI obligaba en buena lógica a incluirla en una definición "estricta" de EI. Yendo más lejos, en 1994 el grupo de estudio para la EI de la Universidad de Duke publicó unos nuevos criterios⁷¹ que también incorporaban estas consideraciones e incluso proponían una reclasificación de las categorías clásicas de EI (posible, probable, definida) en "definidas" y "posibles", basándose para ello en una serie de criterios menores y mayores. Para apoyar sus afirmaciones Durack et al⁷¹ y posteriormente Bayer et al²⁵³ argumentaban que hasta un 50% de endocarditis probadas mediante confirmación anatomopatológica que habían sido etiquetadas como EI "definidas" antes de la cirugía por los nuevos criterios, hubieran sido rechazadas como EI por los criterios de Von Reyn. Por otra parte, el número de diagnósticos de EI comparando las dos clasificaciones era mucho mayor con los criterios de Duke que con los "estrictos" criterios de Von Reyn. Sin embargo no todo son beneficios en el nuevo sistema clasificatorio. Como muy bien apuntan el propio Von Reyn y Arbeit⁵⁸³, el hecho de basar una clasificación en criterios mayores y menores, llegando a una conclusión mediante una simple suma quizás sea adecuado para enferme-

dades de difícil diagnóstico (por ej. las colagenosis) pero se aparta un poco del modelo osleriano que estaba presidido por una visión fisiopatológica, la cual facilitaba en gran medida el diagnóstico clínico. Otro punto a tener en cuenta es que si bien la nueva clasificación ha ganado en sensibilidad, es bastante probable que haya disminuido la especificidad como lo demuestra el hecho de que, por ejemplo, en el trabajo de Bayer *et al*²⁵³ el 33% de casos no confirmados anatomopatológicamente y clasificados como EI "posibles" o "definidas" tenían hemocultivos negativos y habrían sido rechazados según la clasificación de Von Reyn. El hecho de un obtener un 33% de hemocultivos negativos cuando se habla de EI es preocupante, ya que se aleja del 5-15% obtenido en las series más recientes^{36,52,254,584}. Por ello, quizás fuese más adecuado llegar a un compromiso entre las nuevas aportaciones propuestas por Durack *et al* y el modelo clásico, tal como se ha hecho en este estudio y en otros^{30-250,251,147}. El hecho de que el 80% de nuestros casos fueron catalogados como EI "definidas" y tan solo un 4,5% se consideraran EI "posibles" da idea de la adecuada selección de casos. Por otra parte, hay que resaltar que de los 32 casos de EII de este estudio confirmados mediante cirugía o necropsia, 28 (87,5%) habían sido considerados como EI "definidas" y cuatro EI "probables" antes de la intervención, teniendo en cuenta los criterios clínicos antes mencionados. Esto demuestra con claridad la eficacia de los criterios utilizados.

6. EVOLUCION Y TRATAMIENTO

6.1. EVOLUCION Y TRATAMIENTO EN LA EID

La EID en general es un proceso con buen pronóstico si se compara con la EII. Ello se debe a que se localiza sobre válvulas tricúspide y/o pulmonar, produciendo escasa repercusión hemodinámica^{135,136}. El hecho de que la mayoría de pacientes sean ADVP conlleva el que se trate de una población joven, sin apenas incidencia de cardiopatía o enfermedad subyacente hasta la aparición de la infección por VIH, que en sus últimos estadios podría, en teoría, incidir negativamente en el desarrollo de cualquier proceso séptico⁵⁸⁵. El 11% de mortalidad de nuestra serie es similar a lo descrito en otras¹⁴⁴⁻¹⁴⁸. La causa más frecuente de mortalidad fue la sepsis, con desarrollo de SDRA, lo que aconteció cuando aún no se habían cumplido dos semanas de tratamiento antimicrobiano adecuado, todas ellas por *S. aureus*. La mayoría de los casos sin embargo curaron con tratamiento médico, obteniéndose tan solo 11 fracasos tras un primer ciclo de tratamiento antimicrobiano, si bien uno de los pacientes no llegó a completarlo. Este paciente tenía una EID por *S. aureus* y *C. albicans*, decidiéndose su intervención quirúrgica antes de finalizar el tratamiento médico. Efectivamente, la EI micótica debe considerarse un criterio absoluto para decidir la cirugía^{74,418,435} la cual debe ser precoz dada la escasa efectividad del tratamiento antimicrobiano⁴³⁷⁻⁴³⁹ y las graves complicaciones de este

tipo de EI^{59,60,63,64}. De hecho, de los tres pacientes con EID micótica solo fallecieron los dos que no se operaron, por embolismo pulmonar masivo antes de completar 10 días de tratamiento. De los restantes diez pacientes con fracaso del tratamiento médico inicial, en ocho se decidió emplear un segundo ciclo de tratamiento antimicrobiano prolongado, obteniéndose la curación en siete de ellos y precisando el otro cirugía con reposición valvular para obtener la curación. En otros dos pacientes se decidió la cirugía tras el fracaso del primer ciclo de tratamiento antimicrobiano, lográndose la curación. Estos pacientes tenían una EI por infección de marcapaso y en ellos no había sido posible la extracción manual. Los pacientes con EID por marcapaso constituyen un peculiar subgrupo de pacientes, ya que suelen ser de edad avanzada, normalmente con cardiopatía predisponente y a veces con otras enfermedades crónicas subyacentes. Es casi constante el antecedente de una manipulación en el generador o bien su extrusión por infección local, progresando luego la infección desde la piel y tejido subcutáneo al territorio endovascular y endocárdico, aunque también existen casos de infección del sistema por diseminación hematógena desde otro foco distante^{68,586}. Al infectarse el material protésico, el tratamiento médico se ha mostrado repetidamente incapaz de curar la infección en la inmensa mayoría de los casos, como así sucedió en este estudio. Dado que este tipo de EI suele estar producido por cocos grampositivos de especial virulencia en algunos casos (*S. aureus*) y que incide sobre

una población generalmente añosa y con enfermedades previas, la mejor opción nos parece siempre la retirada pronta del sistema para evitar complicaciones^{68,586-592}. En ocasiones no es posible retirar mediante extracción manual el sistema entero, por lo que suele quitarse el generador, dejando *in situ* los cables. Esto podría bastar si solo existiesen datos de infección local, pero cuando existe fiebre y los hemocultivos son repetidamente positivos ello es una mera traducción del paso continuo al torrente vascular de gérmenes procedentes de los cables, por lo que debe procederse a su retirada mediante cirugía sin más dilación.

Si exceptuamos los 11 pacientes fallecidos (todos ellos precozmente), el número de pacientes sometidos a tratamiento antimicrobiano fue 89, de los cuales curaron 85 (95,5%) si bien 7 precisaron de dos ciclos de tratamiento por fracaso terapéutico inicial. Salvo los dos pacientes portadores de marcapaso y el paciente con infección por *C. albicans* (que fueron operados tras comprobarse el fracaso del tratamiento médico inicial), solo fue necesario intervenir a un pacientes tras comprobar el fracaso de 14 semanas de tratamiento médico. Por todo ello creemos que salvo en las excepciones mencionadas de EI micótica y por marcapaso, el tratamiento médico es de elección. En el caso de no lograr la curación con un primer ciclo de antibioterapia creemos que debe intentarse un segundo intento prolongado entre 6 y 8 semanas y, solo en caso de un segundo fracaso, proceder con la cirugía.

6.2. EVOLUCION Y TRATAMIENTO EN LA EII

La evolución de esta entidad fue mucho peor y dependió en gran manera del tipo de EII. Así, la mortalidad global fue del 26% y las recidivas totales (con tratamiento médico y quirúrgico) representaron el 6%, las cuales no son cifras elevadas si las comparamos con series recientes^{30,35,36,584}. Pero si analizamos los datos por separado veremos que en la EII sobre válvula nativa la mortalidad fue del 23%, pero en la EII precoz sobre válvula prótesisica el porcentaje llegó al 66% lo cual es una cifra cercana a las series clásicas^{123,130-133,440-442} pero indudablemente alta comparada con la obtenida más recientemente en centros donde se preconiza la cirugía precoz^{424,426,429,439}. El origen de esta alta mortalidad hay que buscarlo en el severo deterioro hemodinámico producido por la incompetencia valvular tras la destrucción producida por el proceso infeccioso. De hecho, ésta es la causa más frecuente de muerte en la EII^{1,3,10,27-30,35,36,584} y supone más del 50% de los exitus de esta serie. El tratamiento quirúrgico reparador fue pues necesario en el 28% de los casos de manera inicial y de manera diferida hasta en el 23,6% de aquellos que habían curado de la infección con tratamiento médico, lo cual impone un seguimiento estrecho de estos pacientes posterior al alta, para anticiparse así al fracaso refractario e intervenir antes de manera reglada. El que la mortalidad fuese más elevada en pacientes sometidos a cirugía (32% versus 23,6% con tratamiento médico), es comprensible, ya

que los pacientes operados fueron, en su inmensa mayoría, aquellos que desarrollaron deterioro hemodinámico no controlable mediante tratamiento médico. Los pacientes con prótesis cardíaca recientemente implantada constituyen un subgrupo de especial riesgo. Generalmente son pacientes con cardiopatía previa que se intervinieron por ineludible necesidad de prótesis y el hecho de perderla puede deportar consecuencias dramáticas. Cuando se produce una infección de esta prótesis el proceso suele iniciarse en el anillo de inserción. El crecimiento de la infección va produciendo una disección valvular progresiva responsable de una insuficiencia cardíaca que se instaura en pocos días y que al principio es de difícil diagnóstico con ecografía transtorácica^{54,73,131,133,440}. En efecto, el hallazgo de verrugas sobre la prótesis es un hallazgo muy poco común y el primer signo de sospecha suele consistir en la dehiscencia protésica que da lugar a una fuga paravalvular detectada mediante un jet regurgitante²³⁷, pudiendo el paciente estar ya en estos momentos con severo deterioro hemodinámico. Además en la zona del anillo va formándose un absceso que puede extenderse a tejido miocárdico y poner en comunicación anómala varias cavidades o lesionar el sistema de conducción^{171-173,207-210,238}. Por otra parte, esta zona no es fácilmente accesible a los antibióticos y ello explica el considerable número de fracasos terapéuticos experimentados en esta patología, máxime cuando las opciones terapéuticas con algunos gérmenes (*E. faecalis*, *S. epidermidis*) no son especialmente brillantes y a menudo tóxi-

casos^{2,57}. Otro factor añadido a su peligrosidad es que a veces existen serias dificultades técnicas para la colocación de una nueva prótesis en una zona de tejido friable, con difícil reparación^{423,593}. Por todo ello se impone un elevado grado de sospecha por parte del clínico en los procesos febriles tras cirugía cardíaca. La toma frecuente de hemocultivos, la realización de ecografías transesofágicas cuantas veces sea necesario y la estrecha vigilancia de la fiebre y el estado hemodinámico del paciente, deben orientar al clínico hacia un diagnóstico precoz. El planteamiento terapéutico va a ser quirúrgico en la mayoría de las ocasiones, no siendo aceptables demoras innecesarias^{169,424,426,430,594,595}.

El porcentaje de recidivas en esta serie no fue excesivo. Dos casos fueron EI nativas por *E. faecalis* (uno de ellos intervenido), lo que supone un 20% de los enterococos aislados. *E. faecalis* es un germen con tolerancia a los β -lactámicos, siendo necesario asociar siempre un aminoglucósido para lograr un efecto sinérgico. Su tratamiento debe ser prolongado, entre 4-6 semanas y aún así el índice de recidivas suele rondar el 20%, lo que explica suficientemente los dos fracasos de esta serie^{2,295,302}. Menos frecuentes son en cambio las dos recidivas debidas a *S. grupo viridans* (8%), cifra inaceptablemente alta si tenemos en cuenta que la EI nativa por este germen suele curar en el 98% de los casos con tratamiento correcto^{2,274,286,287,290-291}. Sin embargo las especiales visicitudes que sufrieron estos enfermos justificarían las dos recidivas, ya que en

al menos uno de ellos, el tratamiento no fue correcto inicialmente.

Los casos de EI por *C. burnetii* son especialmente interesantes. En ellos el diagnóstico se demoró sustancialmente si lo comparamos con el resto de EII. El curso crónico, la repetida negatividad de los hemocultivos, la menor incidencia de fenómenos vasculares y embólicos así como tamaño pequeño de las vegetaciones (que en ocasiones están en el límite de detección de la ecografía), explican suficientemente la demora^{390,564}. La serología se convierte por tanto en parte esencial del diagnóstico. Los títulos de AC frente a Ag de fase I mayores de 1/800 por IFI son diagnósticos de fiebre Q crónica. Peacock et al¹²⁷ han sugerido que la presencia de títulos elevados de IgA específicos frente a Ag en fase I por IFI son diagnósticos de endocarditis por fiebre Q y permitirían diferenciarla de la hepatitis granulomatosa. En la presente serie no se realizaron determinaciones para Ig A específica, aunque los signos ecocardiográficos y las observaciones del material valvular extirpado, así como el seguimiento serológico realizado, sustentan el diagnóstico de endocarditis.

Todos los pacientes recibieron doxiciclina, que constituye el tratamiento de elección de la endocarditis por fiebre Q³⁸⁹⁻³⁹¹, aunque se aconseja asociarla a un segundo fármaco como lincomicina, cotrimoxazol, rifampicina o, más recientemente, quinolonas³⁹³⁻³⁹⁷. La sustitución valvular se realizó en los pacientes en que se evidenció afectación del

estado hemodinámico, lo cual ocurrió en siete de los pacientes, interviniéndose seis (uno de ellos años después, por nueva EI), lo que muestra la alta morbilidad de este tipo de EI. La mortalidad debida a la endocarditis fue sin embargo baja (un paciente, 12,5%) en contraste con series más amplias^{38,126,390,596}. La duración del tratamiento es aun hoy motivo de controversia. *Coxiella burnetii* es un germen intracelular que se acantona en el interior del lisosoma celular. Allí el Ph ácido disminuye la actividad de los fármacos de manera que ninguno ha mostrado *in vitro* una actividad bactericida real^{392,398}. Recientemente se ha ensayado la doxiciclina con un fármaco capaz de alcalinizar el medio lisosomal, como es la cloroquina. Aunque los primeros resultados son prometedores, es necesario un margen de tiempo para evaluar detenidamente los resultados con un número suficiente de casos^{399,597}. Mientras tanto es necesario mantener un tratamiento muy prolongado con la esperanza de erradicar definitivamente al germen de las vegetaciones. La mayoría de los autores están de acuerdo en que el tratamiento debe durar un mínimo de 12 meses, habiendo quien propugna tratamiento de manera indefinida⁵⁹⁶. Una solución intermedia puede consistir en suspenderlo si con el tratamiento los títulos de Ac frente a Ag en fase I comienzan a bajar y llegan hasta 1/200 o menos, lo cual suele conseguirse en periodos de 3-5 años^{126,399}. En esta serie la mejoría la mejoría clínica y analítica se produjo en un tiempo medio de tres meses. El tratamiento ha sido siempre

superior a 12 meses y de hecho dos pacientes continúan aún con tratamiento, llevando uno de ellos 43 meses en el momento de cerrar el estudio, con títulos aún elevados. En tres pacientes no pudimos completar el tratamiento por exitus o por pérdida de seguimiento. Otros dos pacientes solo realizaron 12 meses y un tercero, 18 meses, permaneciendo con títulos elevados más de tres años después pero asintomáticos. Estos tres pacientes fueron intervenidos, por lo que probablemente en los casos en los que se ha practicado la cirugía, no sea necesario tratar tanto tiempo. En cambio, la cirugía por si sola no es curativa y así, dos pacientes que suspendieron el tratamiento a los 7 meses coincidiendo con la intervención quirúrgica, recidivaron y volvieron a quedar asintomáticos tras reinstaurar el tratamiento. Curiosamente, uno de los pacientes que suspendió el tratamiento a los 7 meses estuvo asintomático durante un periodo de cinco años. Coincidiendo con la cirugía de reposición valvular a los tres meses de una EI por S. grupo viridans presentó una recidiva clínica y serológica de la fiebre Q, quedando también asintomático al reiniciar el tratamiento. Recidivas clínicas y elevación de títulos años después de curar la enfermedad están descritas después de tratamiento con esteroides o cirugía¹²⁴, si bien la respuesta serológica no siempre conlleva una reactivación clínica⁵⁹⁸.

La endocarditis por fiebre Q es por tanto, un auténtico reto diagnóstico y terapéutico y toda EI con hemocultivo

negativo debe motivar al clínico a pensar en esta entidad que frecuentemente pasa desapercibida catalogándose como "EI con hemocultivo negativo" y para la que muchas veces se realiza tratamiento empírico. Como en ocasiones el proceso presenta largos periodos afebriles⁵⁹⁹, esto puede llevar a la errónea conclusión de que el proceso se ha curado con el tratamiento ensayado y que se interprete la reactivación de la fiebre (que a veces sucede meses después) como una recidiva o una recurrencia de la EI, cuando en realidad no es más que la evolución "crónica" de un proceso no tratado. El elevado número de casos de esta serie (8% de todas las EII) solo es reflejo de nuestra preocupación en este tema.

7. FACTORES PRONOSTICOS

7.1. FACTORES PRONOSTICOS EN LA EID

Tres factores mostraron significación pronóstica en este estudio de cara a la mortalidad: desarrollo de SDRA, fracaso renal agudo e infección por el VIH. El hecho de presentar SDRA y fracaso renal agudo son factores claramente relacionados con la mortalidad en anteriores estudios^{135,136,144-147}. El SDRA está producido por las continuas embolizaciones sépticas en territorio pulmonar y la presencia de fracaso renal agudo puede ser multifactorial como hemos indicado anteriormente, pero en los casos de fallecimiento probablemente no fuese más que la expresión

del fracaso multiórgano en el contexto de la sepsis. Más controvertido es en cambio el hecho de que de los 11 fallecidos, 10 tuvieran infección por el VIH. Diversos estudios no han encontrado relación entre el hecho de la infección por el VIH y mortalidad en la EID^{147,585,600}. En un estudio sin embargo, se sugería que los pacientes en estadio IV sí presentaban una mortalidad mayor si se comparaban con pacientes seropositivos en el resto de estadios y con los pacientes seronegativos⁵⁸⁵. En este estudio observamos este mismo fenómeno siendo la mortalidad significativamente mayor en los estadios III y IV.

Dado que todos los fallecimientos fueron atribuibles a la EID (embolismos masivos y SDRA) y los pacientes con SIDA no presentaban infecciones oportunistas potencialmente causantes de muerte, es innegable que tras el análisis multivariado de los diversos factores pronósticos considerados, los estadios avanzados de la infección por el VIH suponen un factor de riesgo independiente para la mortalidad en la EID. El hecho de que ésta fuese tan solo del 11% obliga a ser prudente en las conclusiones, ya que en estos pacientes con estadios avanzados podrían no haberse adoptado actitudes terapéuticas más intervencionistas que podrían haber modificado el pronóstico (ingreso en unidad de cuidados intensivos, cirugía, ventilación mecánica...). De hecho, la duración de la fiebre y el porcentaje de fracasos terapéuticos en pacientes seropositivos supervivientes no difirieron del resto. Sin embargo, también es posible que la inmunosupresión presente en estos pacientes

incremento de manera real la mortalidad por la sepsis en los primeros momentos de la EID, antes de que el tratamiento antimicrobiano sea efectivo. Ello explicaría la mortalidad aumentada en los primeros días y que sin embargo no hubiese una mayor tasa de fracasos terapéuticos una vez instaurado el tratamiento antimicrobiano apropiado. Teniendo en cuenta esto y evaluando lógicamente cada caso de forma individualizada, los pacientes con infección por el VIH avanzada y EID deberían someterse a una estrecha vigilancia en los primeros momentos, adoptando cuantas medidas terapéuticas se juzguen oportunas, ya que las probabilidades de curación de la EID, superados los primeros momentos, no difieren del resto de pacientes.

Otros tres factores se asociaron claramente a una mayor tasa de fracasos terapéuticos: la insuficiencia renal aguda, la presencia de vegetaciones mayores de 2 cms y la persistencia de la fiebre más allá de una semana. Algunos estudios anteriores han intentado establecer parámetros clínicos y ecocardiográficos que pudiesen tener influencia pronóstica y que pudieran determinar la necesidad de tratamiento quirúrgico^{224,571-574}. Se ha propuesto que las vegetaciones mayores de 1 cm, especialmente si se acompañan de fiebre persistente o fracaso derecho identificarían un subgrupo de pacientes que requerirían con más frecuencia tratamiento quirúrgico para lograr la curación. Ginzton *et al*⁵⁷¹ encontraron que 4 de 14 pacientes con vegetaciones mayores de 1 cm necesitaron cirugía, mientras que Wong *et*

al²²⁴ comunicaron resultados similares: 3 de 5 pacientes. En otro estudio, Robbins et al⁵⁷² aconsejaban el tratamiento quirúrgico para aquellos pacientes con vegetaciones mayores de 1 cm y más de 21 días de fiebre. Sin embargo estos estudios no siempre eran homogéneos, incluyendo en ocasiones pacientes con EID y afectación concomitante de válvulas izquierdas, siendo escaso el número de pacientes estudiados. En un interesante estudio que incluía 102 episodios de EID, Hecht y Berger¹⁴⁸ no identificaban la fiebre como un factor pronóstico de cara a la mortalidad y tan solo en aquellos pacientes con vegetaciones mayores de 2 cms se observaba un incremento significativo de ésta. El presente estudio demuestra igualmente que la mera presencia de vegetaciones no es un factor predictor para la mortalidad. En cambio, la presencia de vegetaciones mayores de 1 cm no se asoció a un mayor número de muertes y de hecho 28 pacientes presentaron vegetaciones ente 1 y 2 cms sin que ninguno falleciese. En cambio, el tamaño mayor de 2 cms si se asoció a mayor mortalidad en el análisis univariado pero no en el multivariado, probablemente porque no es un factor independiente de cara al pronóstico sino que está asociado a la situación séptica, al desarrollo de SDRA y a la etiología micótica. En cambio, el gran tamaño de la vegetación si se asoció a una mayor tasa de fracaso terapeutico al igual que la persistencia de la fiebre que es, con diferencia, el mejor predictor para el fracaso terapéutico en la curación (que no para la mortalidad) de la EID. Sin embargo, es preciso resaltar que la capacidad

predictiva de este modelo para el fracaso terapéutico es de tan solo el 36% y que la importancia viene justamente definida por el fenómeno contrario, es decir por el hecho de que la ausencia de fracaso renal, el tamaño de las vegetaciones inferior a 2 cms y el hecho de que la fiebre remita antes de la primera semana de tratamiento antimicrobiano correcto supone que más del 97% de estos casos curarán. Posiblemente el bajo valor predictivo positivo venga dado porque en este estudio el tratamiento fue siempre de cuatro ó seis semanas, con lo que la tasa de fracasos ha de ser necesariamente baja, a pesar de tener presentes factores de mal pronóstico. Estudios recientes³⁶⁵⁻³⁶⁷ han mostrado la efectividad de tratamientos de dos semanas, excluyendo los pacientes con fracaso renal. La tasa de fracasos terapéuticos en ellos fue inferior al 7%, similar a la obtenida con la pauta "clásica" de 4-6 semanas. Sin embargo, en estos tratamientos cortos la posibilidad de fracaso terapéutico estando presentes otros factores de mal pronóstico (gran tamaño de la verruga y persistencia de la fiebre a pesar del tratamiento) podría ser mayor, lo cual obliga a una cuidadosa selección de pacientes. Pensamos por tanto que la inclusión del día de defervescencia de la fiebre podría ser un factor que contribuyese aún más a definir un subgrupo de pacientes que responderían a este tratamiento corto, ya que es altamente improbable el fracaso terapéutico en un paciente que queda afebril en la primera semana de tratamiento. En este sentido cabe decir que la utilización de aminoglucósidos no

se asoció a un menor número de fracasos, también probablemente debido a lo prolongado de los tratamientos. Sin embargo, es preciso resaltar que en aquellos pacientes tratados con aminoglucósidos la duración media de la fiebre fue significativamente menor (dos semanas frente a tres semanas). Podemos concluir pues que el uso de aminoglucósidos no produce beneficios palpables (salvo quizás una menor duración de la fiebre) en pacientes sometidos a tratamientos prolongados, como ya se ha referido en numerosos estudios^{279,335,336}. Sin embargo, en pacientes en los que se vaya a utilizar la pauta corta creemos que no deben obviarse dado su importante efecto sinérgico con el β -lactámico³⁵⁵⁻³⁵⁷ y la mayor acción sobre cepas tolerantes de *S. aureus*^{279,337,338}. En pacientes tratados con vancomicina se ha referido asimismo una importante caída del poder bactericida³⁶⁸, desaconsejándose esta pauta de cara a los tratamientos cortos^{365,369}. En este estudio no hemos podido analizar este efecto debido al importante número de cambios realizado en el tratamiento, lo que impidió considerar dos grupos homogéneos en este sentido.

7.2. FACTORES PRONOSTICOS EN LA EII

Cuatro grandes factores se relacionaron claramente con la mortalidad en este estudio: la existencia de shock séptico, el desarrollo de arritmias que no existían previamente, la no desaparición de la fiebre en la primera semana de tratamiento y el retraso en la realización de la cirugía.

La existencia de shock es un reconocido factor de mal pronóstico en cualquier proceso séptico, causando una mortalidad superior al 60%^{601,602}. Esta complicación se ha asociado con más frecuencia a la sepsis por gramnegativos pero cualquier germen puede producirlo^{601,603}. En la EI la mayoría de los gérmenes son grampositivos, por lo que esta complicación no fue frecuente (9%) y se debió a casos producidos por *S. aureus* y hongos. La presencia de arritmias agudas posiblemente solo refleje el grado de deterioro hemodinámico producido por la afectación de las estructuras valvulares cardíacas. Si la destrucción se produce de manera intensa y rápida, los mecanismos de compensación pueden no ser efectivos, traduciéndose el stress miocárdico en anomalías eléctricas fácilmente detectables mediante el EKG. Así mismo, los bloqueos agudos en la conducción son muchas veces expresión de un absceso miocárdico, complicación asociada a muy mal pronóstico y que va a necesitar de reparación quirúrgica urgente^{171,207-210}. Otros factores asociados a una mala evolución en numerosos estudios han sido: la edad avanzada y la existencia de enfermedad debilitante previa^{28,30,36,49,51,52,509}, las complicaciones neurológicas^{27,28,50,188-190,509} y la infección por *S. aureus*^{27,28,30,36,49,51}. En este estudio dichos factores se asociaron también a una mayor mortalidad pero tan solo en el análisis univariado, por lo que probablemente no sean factores decisivos por sí mismos. Es interesante resaltar también que en la mayoría de los estudios el estado hemodinámico fue el principal determinante de la evolu-

ción^{27,28,30,51,421,426,430,453,464}. Sin embargo, en este trabajo puede comprobarse que el deterioro hemodinámico considerado de manera global no es un factor decisivo independiente, influyendo en gran manera el modo de instauración la actuación terapéutica que en ese momento se realice. Aunque es innegable que un deterioro hemodinámico severo va asociado ineludiblemente a una mayor mortalidad, si el tratamiento quirúrgico se realiza a tiempo posiblemente los grados menores de deterioro no influyan de manera significativa en el pronóstico. Así, la cirugía reglada fue realizada en 23 de los pacientes: siete de ellos con endocarditis activa, tres antes de los tres meses transcurridos desde su alta y 13 posteriormente, por insuficiencia cardíaca secundaria de instauración progresiva. En todos ellos la mortalidad fue nula. En cambio, la cirugía urgente en pacientes con fracaso ventricular agudo y no compensado con tratamiento médico tuvo una mortalidad 46%. El momento del tratamiento quirúrgico se erige así en el factor decisivo en la evolución del proceso. Numerosos estudios han incidido sobre este tema demostrando que la cirugía precoz disminuye claramente la mortalidad^{420-431,594,595}. Aunque existe el temor de que la cirugía sobre un lecho con infección activa derive en un mayor número de recidivas y dehiscencias protésicas^{132,424,430,452,604}, esto no siempre se ha confirmado por todos los autores cuando se realiza una técnica quirúrgica cuidadosa^{421,425,427,428,429,453,593}, y por supuesto, nunca debe ser motivo para un retraso indebido cuando existe deterioro hemodinámico^{74,169}. En este estudio

la tasa de recidiva y también de dehiscencia postoperatoria fue mayor cuando los cultivos de la válvula fueron positivos. Así, la recidiva postquirúrgica fue del 10,7% en los casos con cultivo valvular positivo, pero ello no supone una cifra muy superior a las recidivas experimentadas con tratamiento médico, que fueron el 4,1%. Las dehiscencias periprotésicas postoperatorias sin infección asociada se dieron en el 7,1% de los pacientes intervenidos. Todo ello supuso un 17,7% de los pacientes operados, que fueron subsidiarios de nuevo tratamiento quirúrgico.

De estos pacientes solo se operaron aquellos en los que no había datos de recidiva y todos ellos sobrevivieron. Por tanto, no parece que el tratamiento quirúrgico esté gravado con una cifra inaceptable de mortalidad, aún en los casos de EI activa y tampoco la tasa de dehiscencia protésica postoperatoria es extraordinariamente alta, aún en los casos técnicamente más difíciles. En cambio, la mortalidad asociada a un retraso indebido en la cirugía fue del 65,2%, frente al 19,28% de aquellos intervenidos prontamente al detectarse deterioro hemodinámico. Elegir el momento adecuado para la intervención puede parecer una tarea complicada pues a veces se produce un deterioro hemodinámico inicial debido a múltiples factores (sobrecarga de volumen, stress por la fiebre, arritmia aguda...), que si se corrigen no implican necesariamente una actitud quirúrgica inmediata. Por ello creemos imprescindible la cuidadosa evaluación clínica del paciente en el día a día, así como un cuidadoso examen ecográfico. Grados de regurgi-

tación valvular severa medidos ecográficamente se correlacionaron claramente en este estudio con la necesidad de tratamiento quirúrgico, el cual debería ser realizado prontamente en los casos de EI activa. Este punto de vista ha sido sostenido por algunos autores⁵⁶⁹ y negado por otros⁴³² aunque utilizando tan solo el primer estudio ecocardiográfico como punto de partida. Por ello creemos fundamental la evaluación periódica, ya que a medida que el proceso de cicatrización se va produciendo, la vegetación va disminuyendo de tamaño⁶⁰⁶, aumentando en ocasiones el grado de insuficiencia valvular, por lo que no resulta casual el hecho de que un 31% de los pacientes operados lo fueran meses después de lograrse la curación microbiológica del proceso con tratamiento médico. La fiebre se mostró también un buen parámetro en la evolución del proceso y su persistencia más allá de la primera semana de tratamiento se asoció fuertemente a la no curación del proceso. La persistencia de la fiebre también se ha relacionado en numerosos trabajos como un factor de mal pronóstico, asociado al desarrollo de abscesos miocárdicos, especialmente en las endocarditis protésicas^{30,172-174,247,251,403,593}. Por tanto, el deterioro hemodinámico progresivo, la regurgitación severa y la persistencia de la fiebre más allá de la primera semana de tratamiento antimicrobiano correcto debe inclinarnos siempre hacia la opción quirúrgica, con mayor vehemencia inclusive si estamos en presencia de una endocarditis protésica precoz, dada su especial tendencia a una mala evolución con tratamiento médico

exclusivo^{129-133,441,595}. De todas formas no es posible ofrecer reglas infalibles y es siempre necesario recordar la necesidad lógica de valorar a cada paciente de manera individual. El buen juicio clínico, el conocimiento de los recursos propios disponibles y la experiencia colectiva acumulada con el trabajo en común con otros especialistas son y serán siempre los pilares fundamentales en el manejo de estos enfermos. Conocer y analizar a fondo nuestros propios datos creemos que solo ha sido el primer paso para mejorar.

VI. CONCLUSIONES

-
- 1) La endocarditis infecciosa es una entidad infrecuente en nuestro medio: 0,1% de todos los ingresos hospitalarios en un año. Su importancia radica no obstante en su alta mortalidad y sus graves secuelas.

 - 2) La endocarditis infecciosa sobre válvula derecha representa el 50% de los casos de endocarditis infecciosa en la actualidad. El aumento del número de casos es consecuencia del aumento de la patología secundaria al uso de drogas por vía parenteral. El descenso del número de casos en los últimos años podría ser consecuencia del cambio en la ruta de administración de la heroína.

 - 3) La incidencia de endocarditis infecciosa izquierda está en progresivo aumento debido al mayor número de prótesis valvulares y a las cada vez más frecuentes manipulaciones nosocomiales, especialmente las de tipo vascular.

 - 4) La endocarditis infecciosa derecha es un cuadro clínico de curso agudo y de neto predominio en pacientes ADVP. La fiebre alta y la sintomatología respiratoria son sus síntomas fundamentales y *Staphylococcus aureus* su principal agente etiológico.

-
- 5) La presencia de imágenes redondeadas y múltiples en la radiografía de tórax en un paciente ADVP con fiebre alta, es altamente predictiva para el diagnóstico de endocarditis infecciosa derecha.

 - 6) La endocarditis infecciosa izquierda puede presentarse de manera aguda, subaguda o crónica. La forma más frecuente es la subaguda, en pacientes con valvulopatía previa (especialmente la enfermedad reumática) y *Streptococcus* grupo viridans como principal agente responsable. Su curso clínico viene determinado por la existencia de fracaso hemodinámico y por las complicaciones embólicas.

 - 7) Los cocos grampositivos (*S. aureus*, *S.* grupo viridans y *S. epidermidis*) continúan siendo los principales agentes etiológicos de endocarditis infecciosa en sus diversas formas. *Staphylococcus epidermidis* es el principal germen aislado en la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica. En los casos de endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo debe investigarse siempre la infección valvular por *Coxiella burnetii* (fiebre Q crónica).

-
- 8) La ecocardiografía transtorácica presenta una alta rentabilidad diagnóstica en la endocarditis infecciosa derecha. En la endocarditis infecciosa izquierda la utilidad de la ecografía transtorácica disminuye, especialmente en los pacientes con endocarditis sobre prótesis metálica.

 - 9) En la endocarditis infecciosa derecha existen claramente factores independientes relacionados con una mayor mortalidad, como la infección por el VIH en estadios avanzados, la existencia de fracaso renal agudo y el desarrollo de SDRA.

 - 10) El fracaso renal agudo, el diámetro de las vegetaciones mayor de 2 cms y la no desaparición de la fiebre tras una semana de tratamiento antimicrobiano apropiado son factores predisponentes al fracaso del tratamiento médico en la endocarditis infecciosa derecha.

 - 11) En la endocarditis infecciosa izquierda son factores asociados a la mortalidad: el shock séptico, la existencia de arritmias agudas, la no desaparición de la fiebre con tratamiento antimicrobiano apropiado y el retraso en la realización del tratamiento quirúrgico.

-
- 12) La presencia de enfermedades inmunodepresoras concomitantes y la no desaparición de la fiebre en la primera semana tras tratamiento antimicrobiano correcto, son factores predisponentes al fracaso del tratamiento médico en la endocarditis infecciosa izquierda.

 - 13) La endocarditis infecciosa derecha es un cuadro con buena respuesta al tratamiento médico aún a pesar de un periodo febril prolongado. La opción quirúrgica en cambio, es fundamental en los casos de endocarditis por electroestimuladores en los que no ha podido retirarse el sistema en su totalidad.

 - 14) El tratamiento quirúrgico debe realizarse sin demora en los casos de endocarditis infecciosa izquierda con deterioro hemodinámico y sin respuesta al tratamiento médico.

VII. GRAFICOS

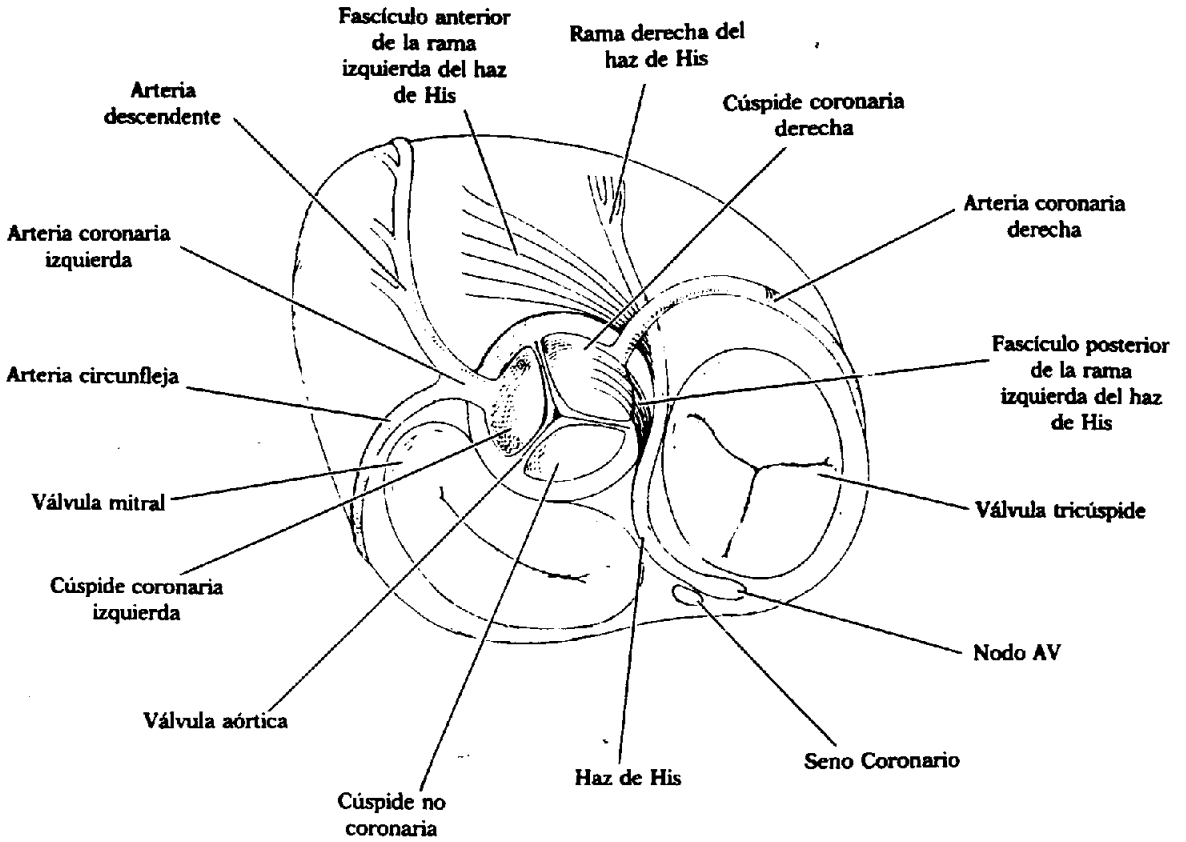


FIGURA 1.1. Representación anatómica del sistema de conducción y válvulas cardiacas. Corte transversal

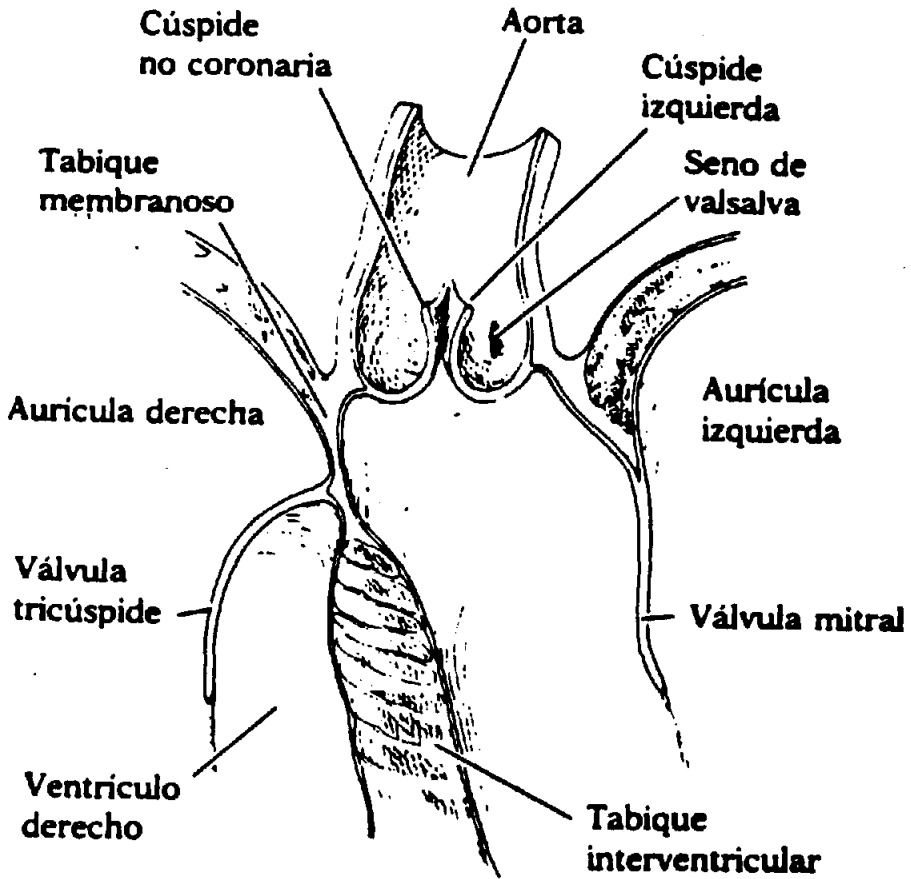


FIGURA 1.2. Representación anatómica de de las relaciones entre las distintas válvulas cardiacas. Corte longitudinal.

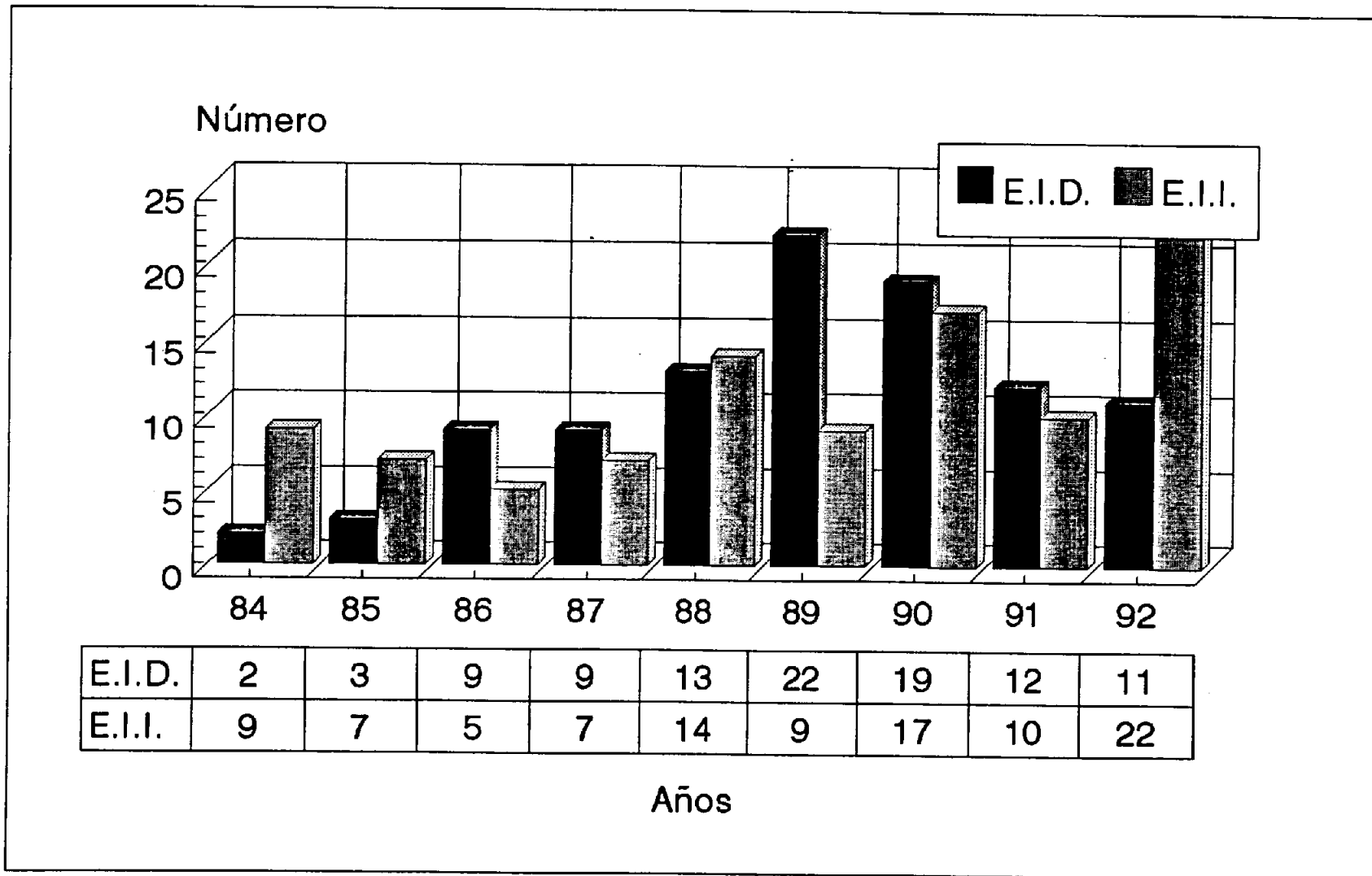


FIGURA 4.1. Distribución anual de casos en la endocarditis infecciosa

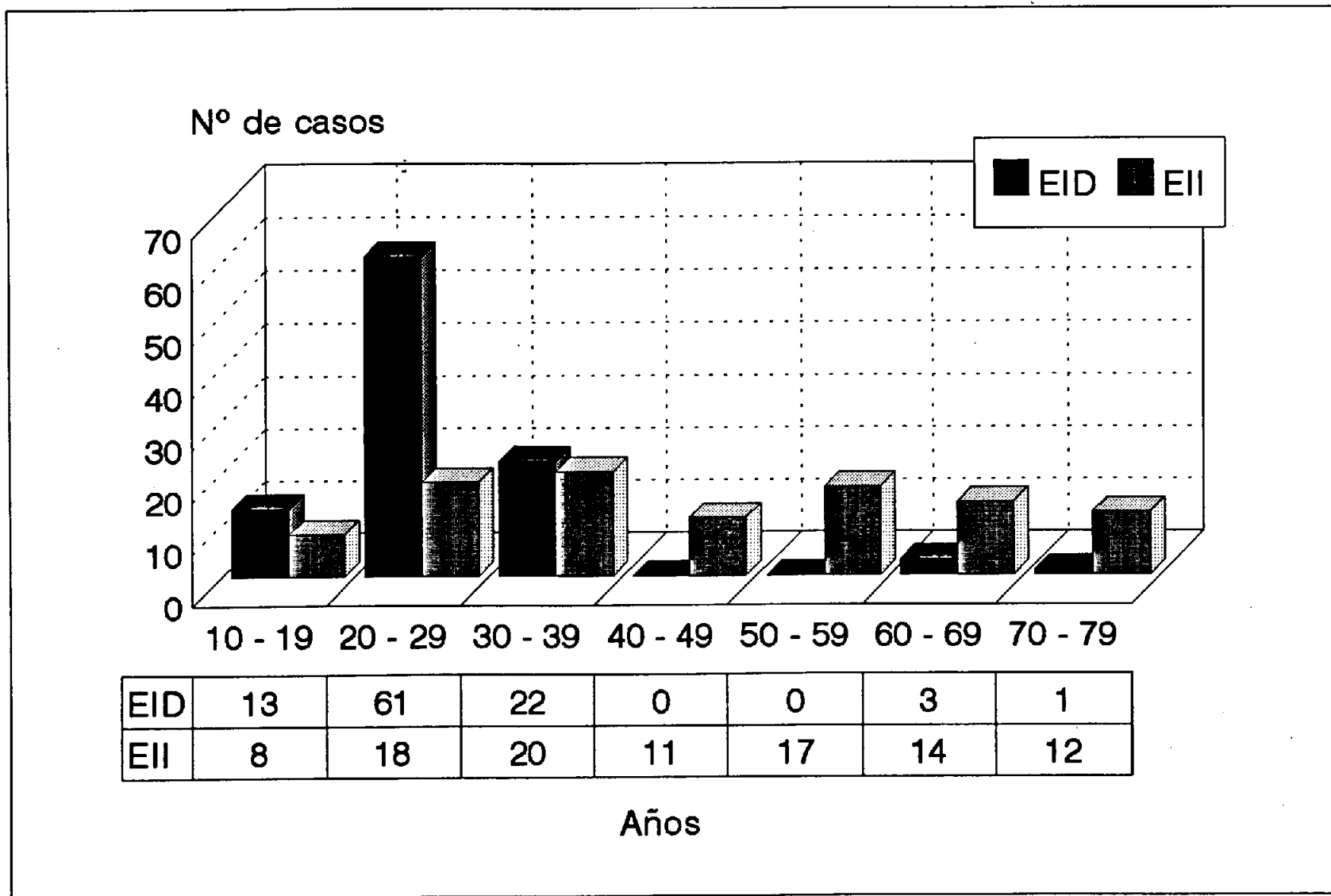


FIGURA 4.2. Distribucioón por edades en la EII

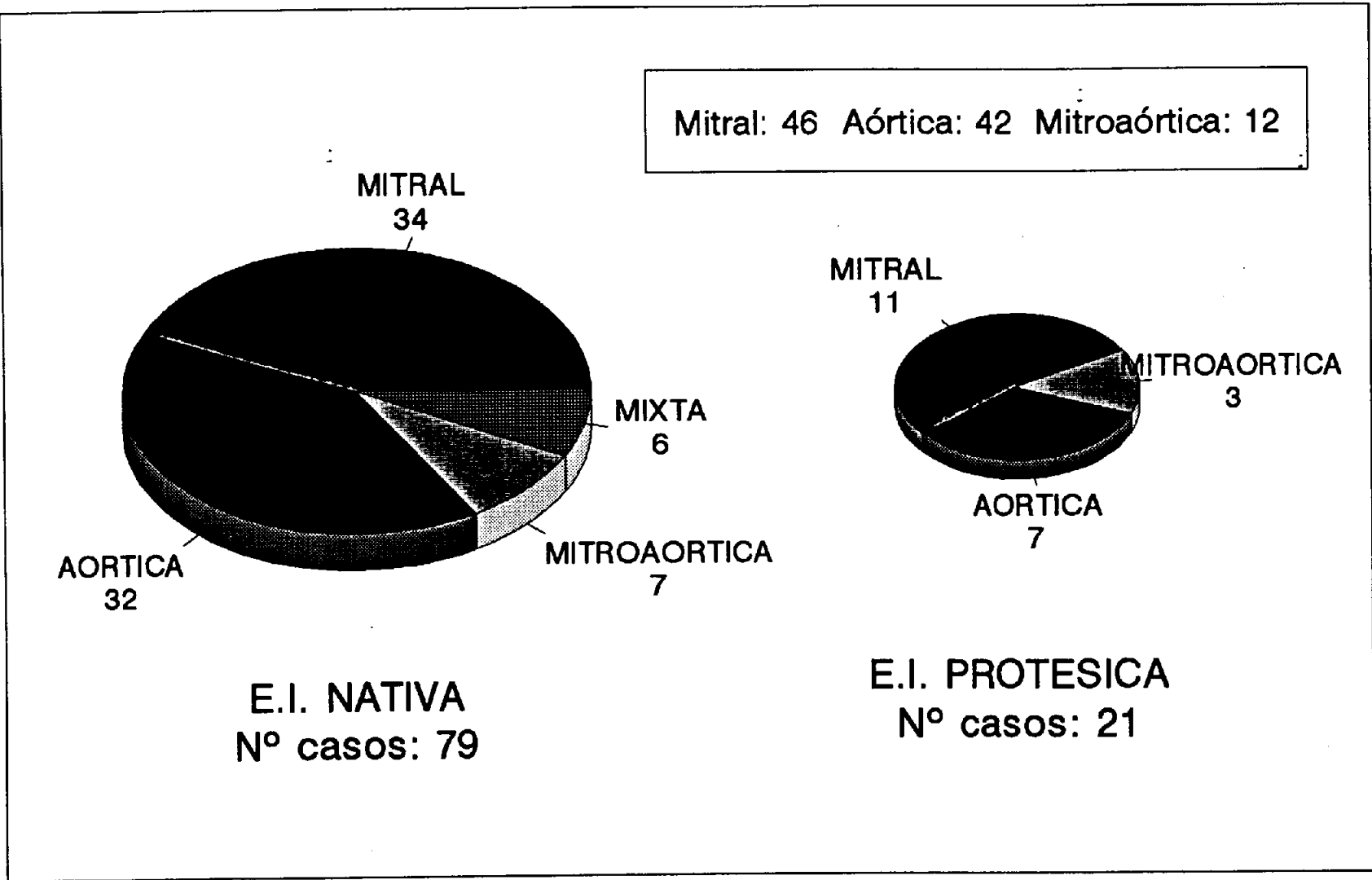


FIGURA 4.3. Afectación valvular en la endocarditis infecciosa izquierda

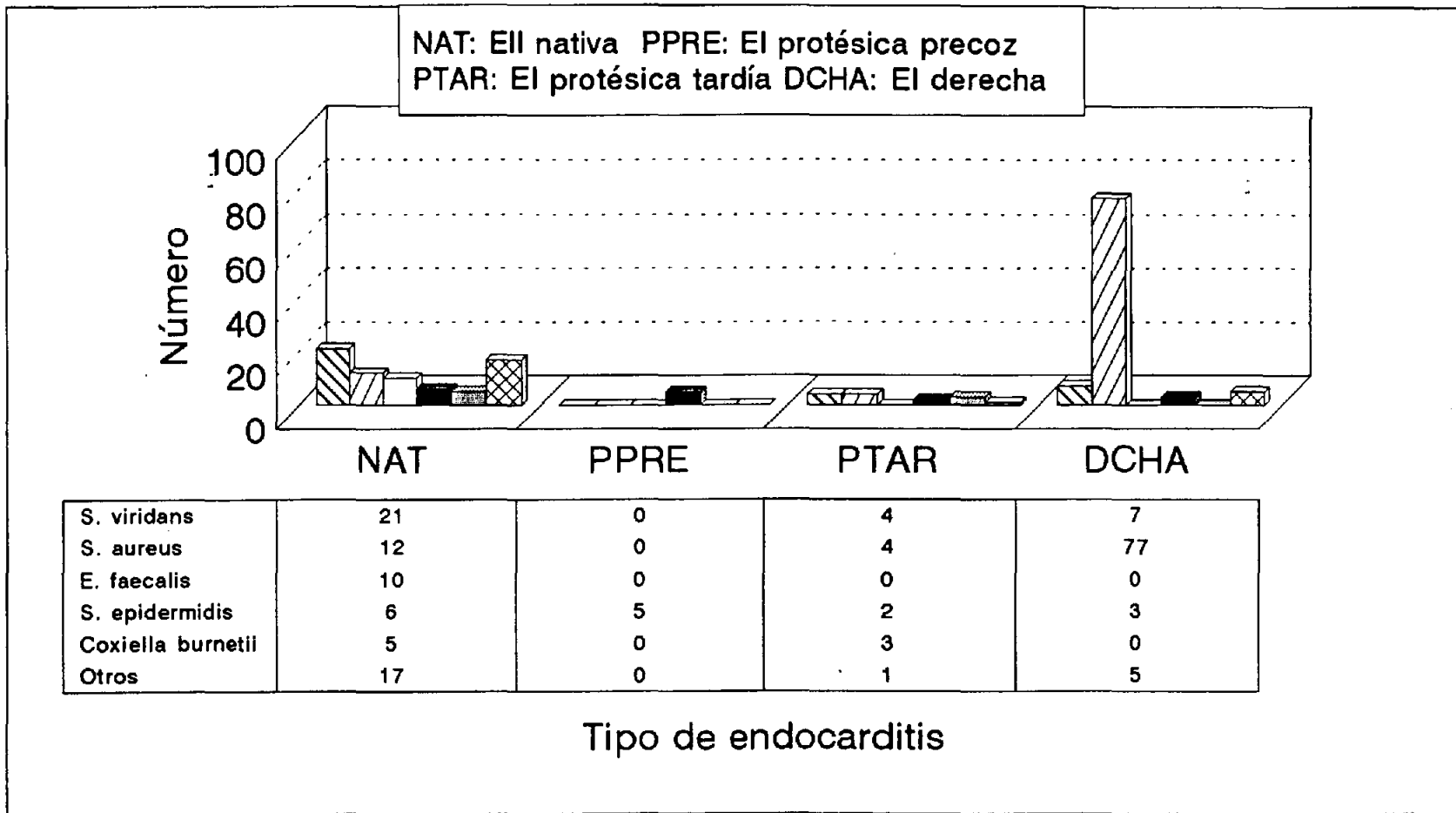
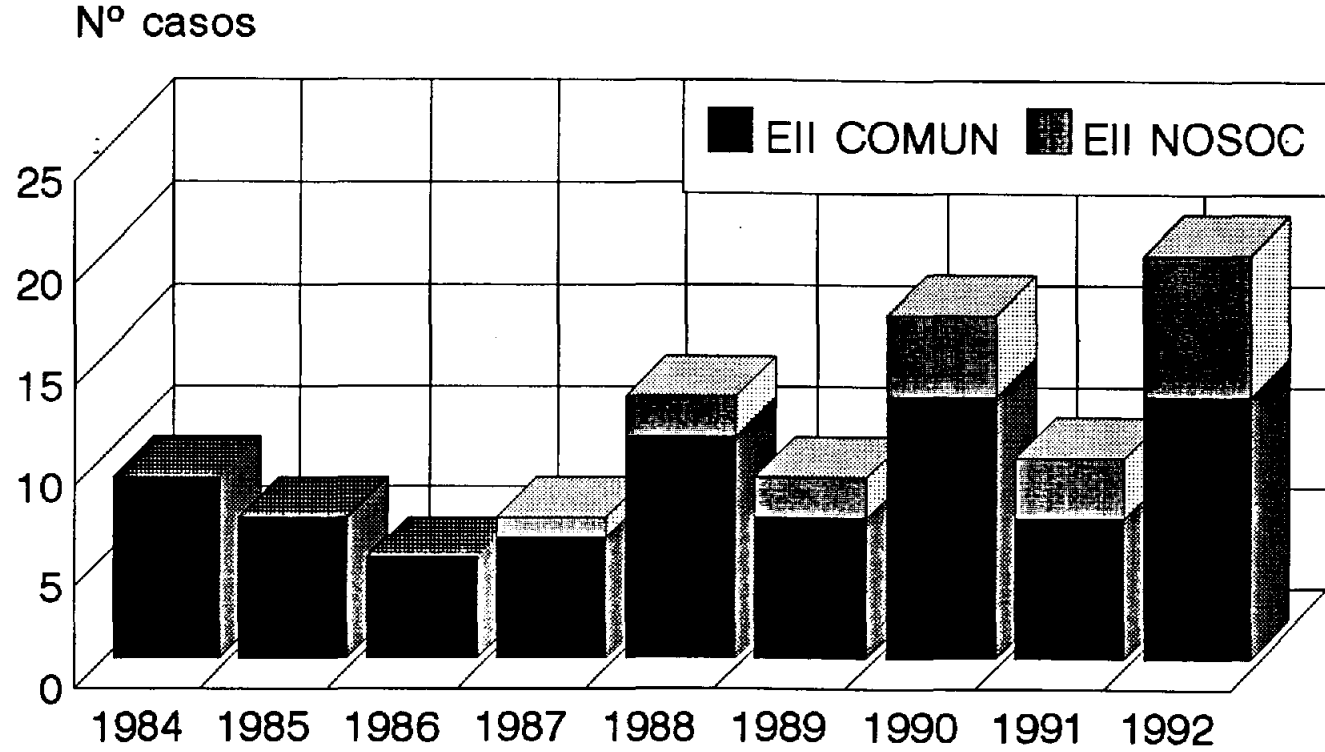


FIGURA 4.4. Tipo de germen según válvula afectada



EII NOSOC	0	0	0	1	2	2	4	3	7
EII COMUN	9	7	5	6	11	7	13	7	13

FIGURA 4.5. Endocarditis nosocomial en la EII

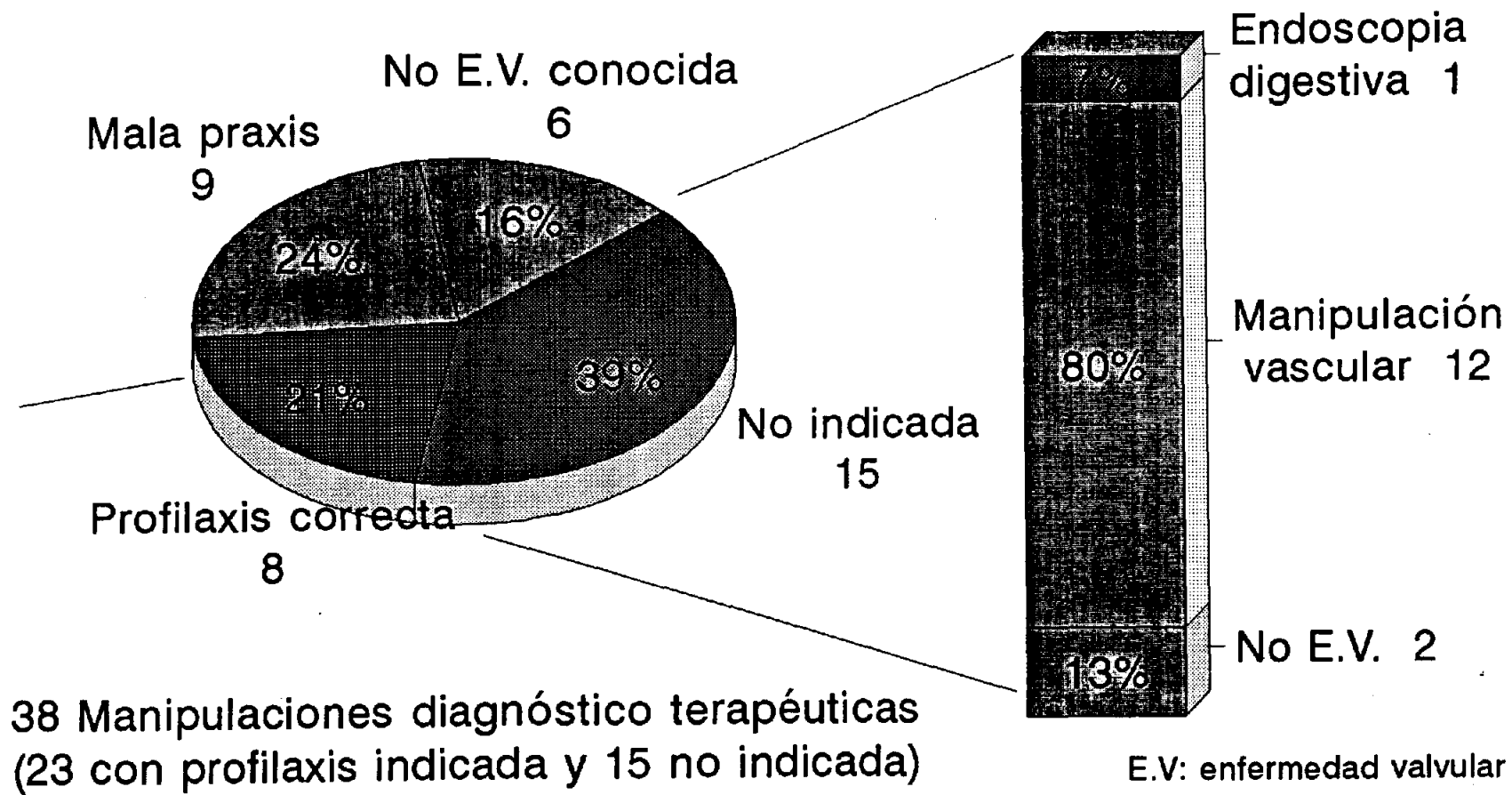


FIGURA 4.6. Manipulaciones vasculares y profilaxis

RX de Tórax

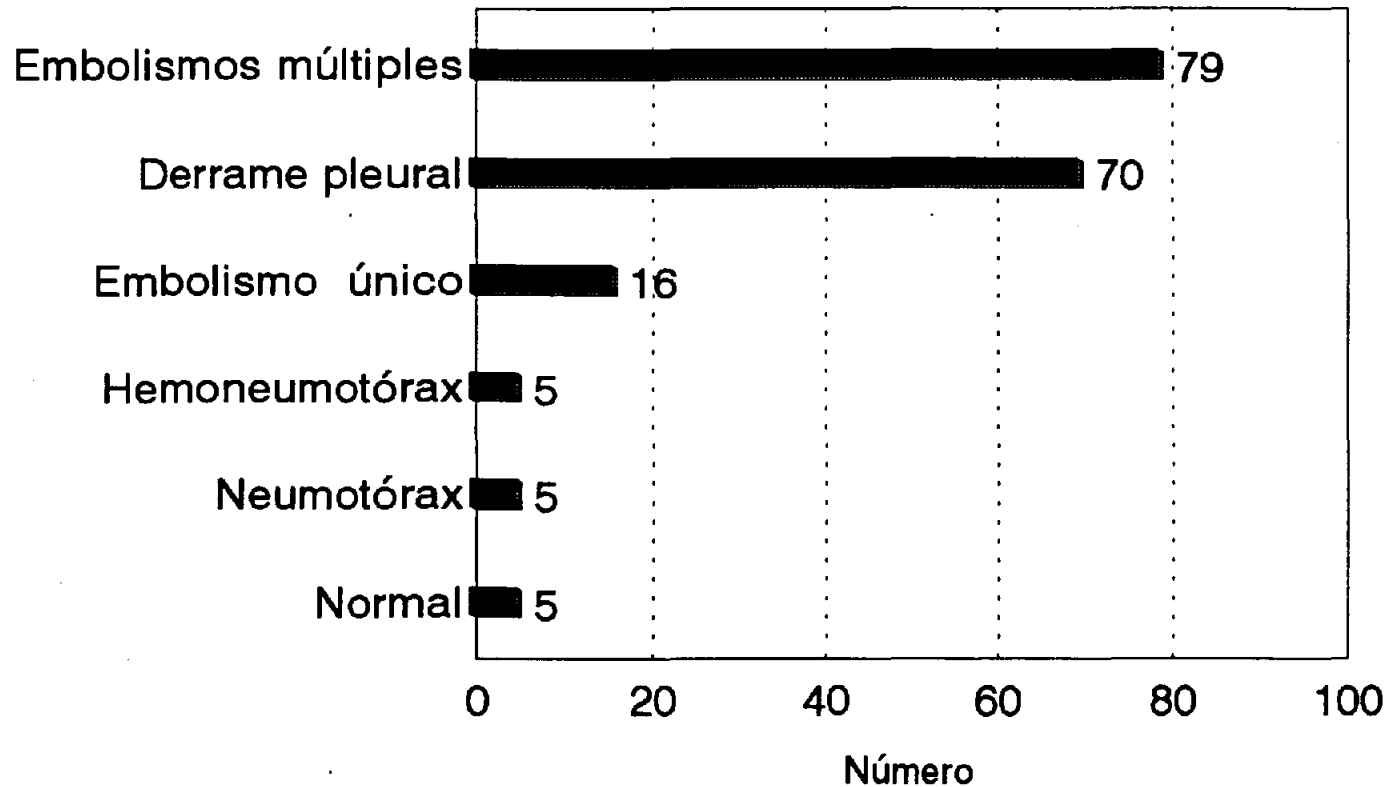


FIGURA 4.7. Hallazgos más frecuentes en la radiografía de tórax en la EID.

FIGURA 4.8. Tratamiento y evolución de los pacientes con EID

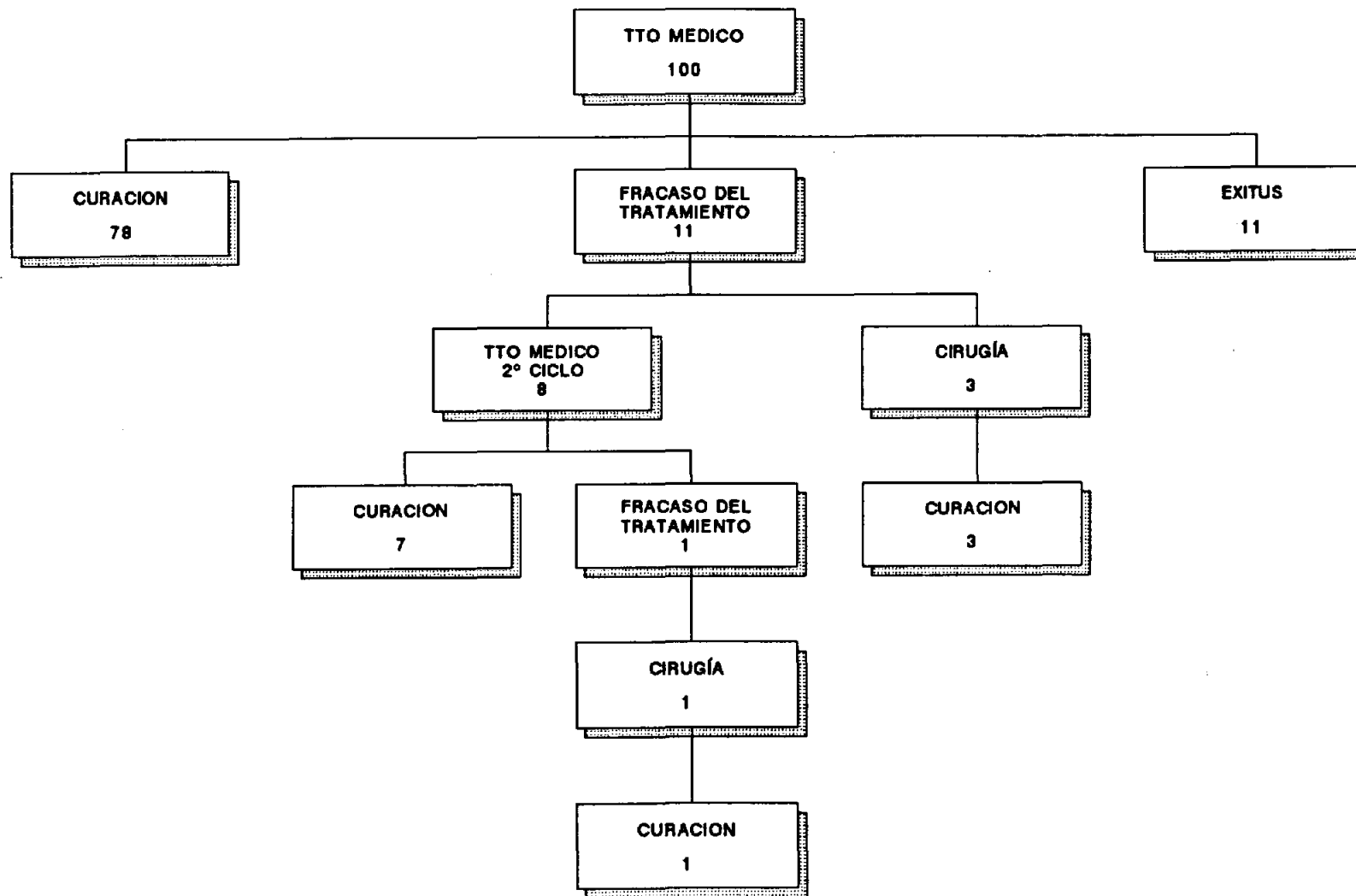
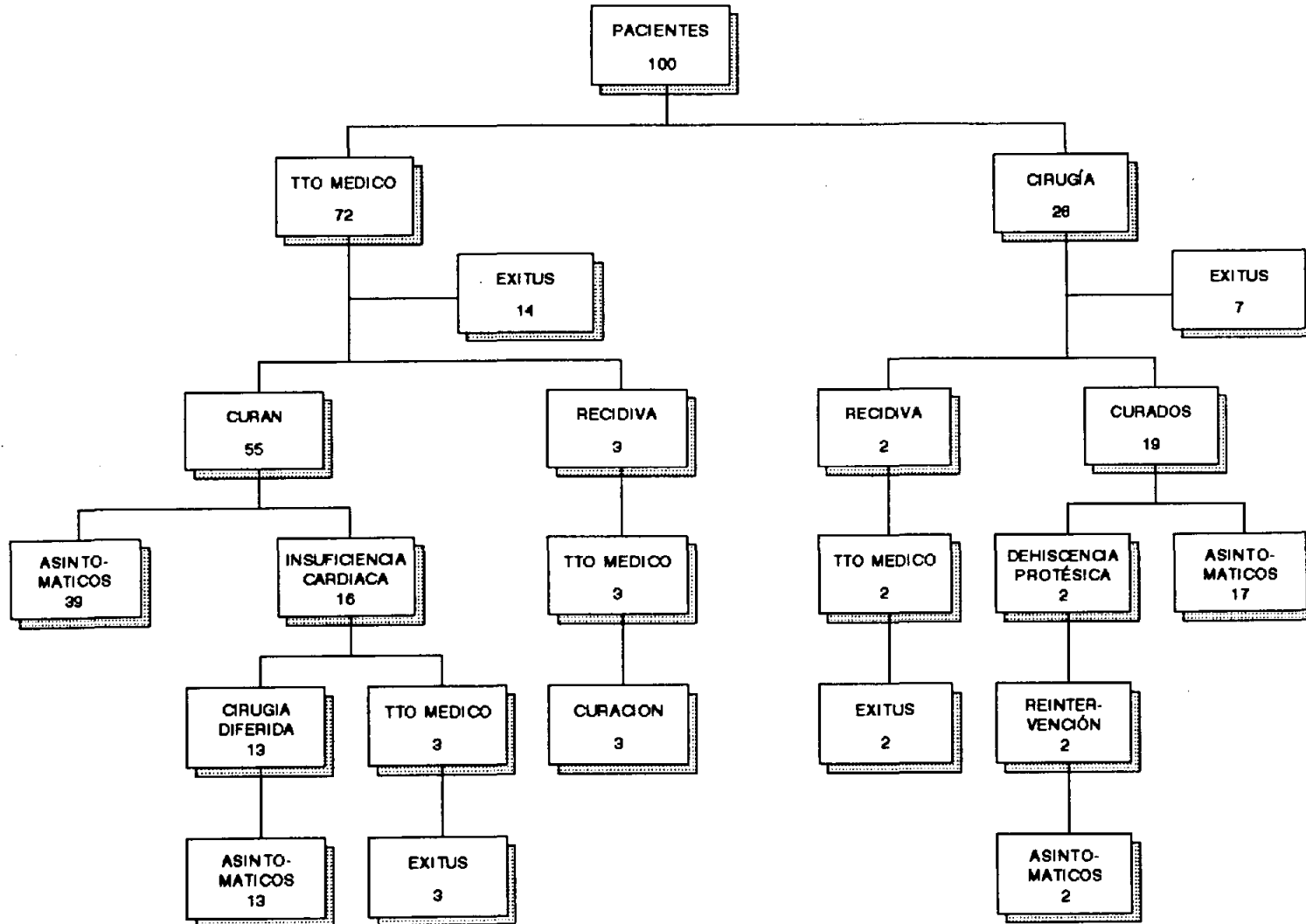


FIGURA 4.9. Tratamiento y evolución de los pacientes con EII



Representación para dos ejes: 49,3%

Códigos de la FIGURA 4.10

ami_S: uso de aminoglucósidos	ami_N: no uso de aminoglucósidos
dis_SI: desarrollo de SDRA	dis_NO: no desarrollo de SDRA
mue_SI: exitus	mue_NO: no exitus
pla_p1: trombocitopenia	pla_p2: no trombocitopenia
rin_si: desarrollo de F.R.A.	rin_no: no desarrolla F.R.A.
sem_ma: evolución previa superior a 14 días	sem_me: evolución previa inferior a 14 días
sid_s1: infección por el VIH en estadios III y IV de los CDC	sid_s0: No infección ó infección por el VIH en estadios I y II de los CDC
tam_T3: vegetación de diámetro superior a 2 cms	tam_T1: vegetación de diámetro inferior a 2 cms o no visualización

Representación para dos ejes: 40%

Códigos de la FIGURA 4.11.

ami_S: uso de aminoglucósidos **ami_N**: no uso de aminoglucósidos

df_S1: duración de la fiebre inferior a 7 días **df_S2**: duración de la fiebre superior a 7 días

fra_FS: fracaso terapéutico **fra_FN**: curación

pleu_si: empiema o derrame pleural importante **pleu_no**: no empiema ni derrame que exija evacuación

rin_si: desarrollo de F.R.A. **rin_no**: no desarrolla F.R.A.

sem_ma: evolución previa superior a 14 días **sem_me**: evolución previa inferior a 14 días

sid_s1: infección por el VIH en estadios III y IV de los CDC **sid_s0**: No infección ó infección por el VIH en estadios I y II de los CDC

tam_T3: vegetación de diámetro diámetro superior a 2 cms **tam_T0**: vegetación de diámetro inferior a 2 cms o no visualización de vegetaciones

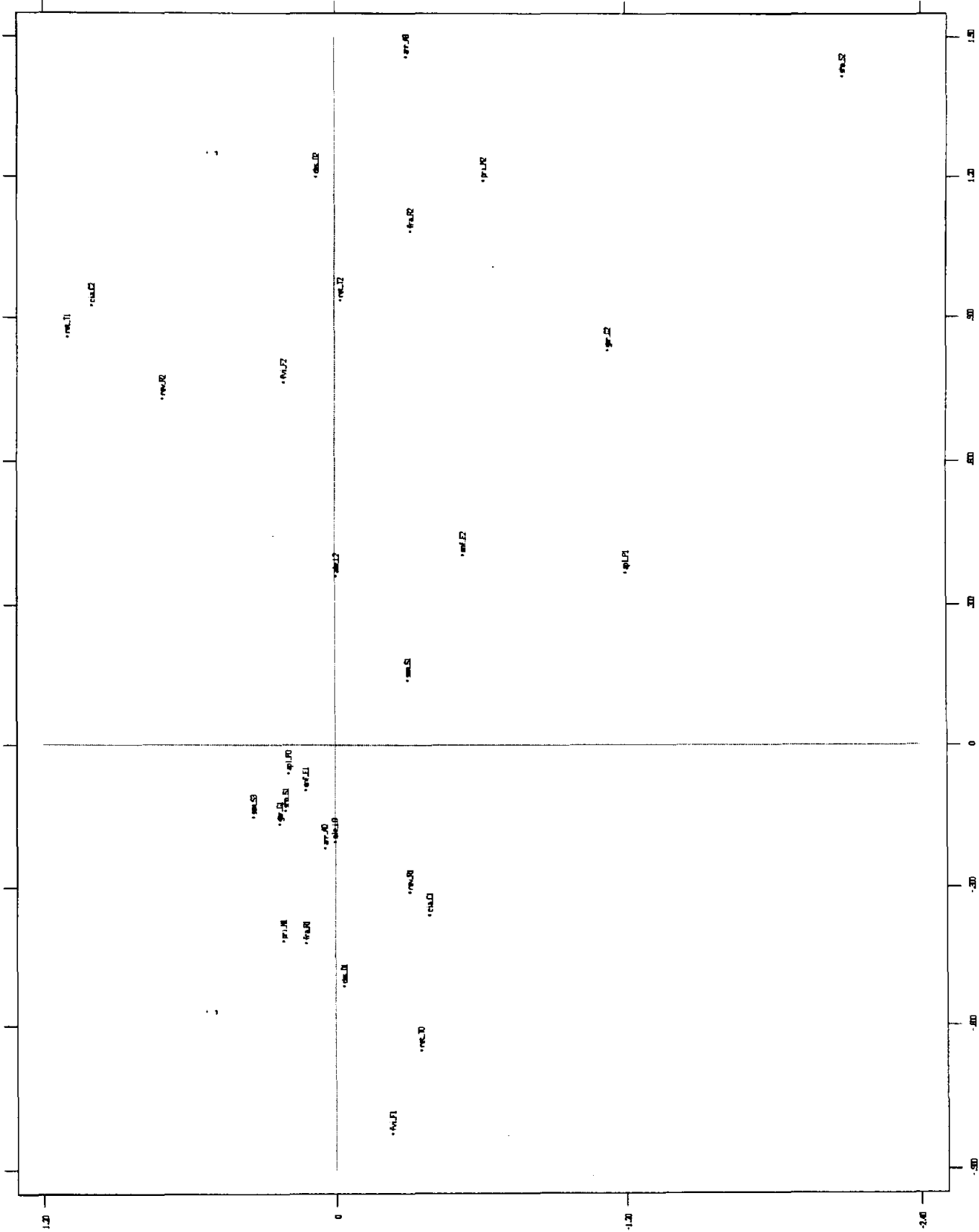


FIGURA 4.12. Análisis de correspondencia para las variables pronósticas en relación a la mortalidad en la EII.

Representación para dos ejes: 42,7%

Códigos de la FIGURA 4.12.

ret_T0: no indicación de cirugía de reposición valvular	
ret_T1: cirugía valvular indicada y realizada sin retraso	
ret_T2: cirugía valvular indicada y no realizada o realizada con retraso y deterioro hemodinámico	
arr_A3: arritmia aguda	arr_A0: no arritmia aguda
ale_L2: leucocitosis	ale_L0: no leucocitosis
apl_P1: trombocitopenia	apl_p0: no trombocitopenia
cia_C2: tratamiento quirúrgico	cia_C1: no tratamiento quirúrgico
des_D2: no desaparición de fiebre en la 1ª semana	des_D1: desaparición de la fiebre en la 1ª semana
enf_F2: enfermedad concomitante grave	enf_F1: no enfermedad grave concomitante
fra_R2: fracaso renal agudo	fra_R1: no fracaso renal agudo
fvi_F2: desarrollo de fracaso ventricular izquierdo	fvi_F1: no desarrollo de fracaso ventricular izquierdo
ger_G2: germen de alto riesgo (S. aureus/hongos)	ger_G1: germen de bajo riesgo
pri_M1: mortalidad	pri_M2: supervivencia
rev_R2: regurgitación valvular	rev_R1: regurgitación valvular ligera ó moderada
sem_S1: EI de evolución aguda	sem_S2: EI subaguda ó crónica
sho_S2: shock	sho_S1: no desarrollo de shock

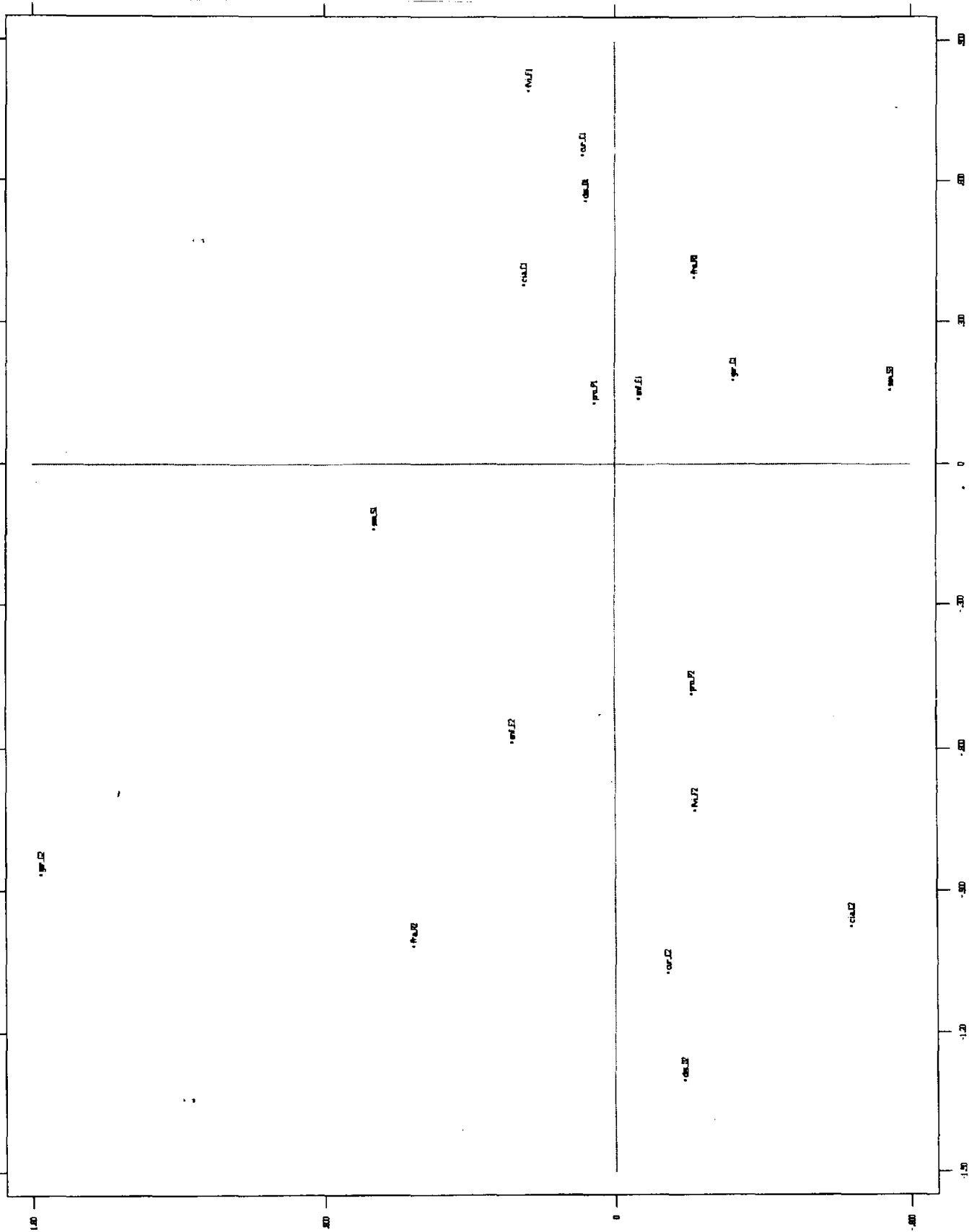


FIGURA 4.13. Análisis de correspondencia para las variables pronósticas en relación al fracaso terapéutico en la EII.

Representación para dos
ejes: 50%

Códigos de la FIGURA 4.13

cur_C2: no curación

cur_C1: curación

des_D2: no desaparición de
la fiebre en la 1ª semana

des_D1: desaparición de la
fiebre en la 1ª semana

enf_F2: enfermedad concomi-
tante

enf_F1: no enfermedad grave
grave concomitante

fra_R2: fracaso renal agudo

fra_R1: no fracaso renal
agudo

fvi_F2: desarrollo de fra-
caso ventricular izquierdo

fvi_F1: no desarrollo de
fracaso ventricular iz-
quierdo

ger_G2: germen de alto
riesgo (*S. aureus* ó hongos)

ger_G1: germen de bajo
riesgo

pro_P2: EI protésica

pro_P1: EI nativa

sem_S1: EI de evolución
aguda

sem_S3: EI subaguda ó cró-
nica

VIII. APENDICES

DATOS CLINICOS

DIAS PREVIOS:

FIEBRE: 1.No 2. Si, intermitente 3. Febrícula 4. Fiebre alta

SOPLO: 1. No 2. Si, conocido 3. Nuevo 4. Cambiante
 ¿Existía soplo en la exploración inicial?: 1.No 2.Si

EMBOLISMOS: 1.No 2.Si Fecha: Territorio:
 Fecha: Territorio:
 Fecha: Territorio:

¿Estaba con tto anticoagulante?: 1. Si (citar):
 2. No

DISNEA INICIAL (ingreso) en grados NYHA: I. II. III. IV.

FVI: 1.No 2.Leve 3.Moderado 4.Severo Fecha:

FVD: 1.No 2.Si Fecha:

SHOCK (séptico): 1.No 2.Si Fecha:

SIGNOS RESPIRATORIOS: 1.No 2.Tos 3.Dolor torácico
 4.Expect 5.Hemopt 6.SDRA

SIGNOS SNC: 1.No 2.Encefalopatía 3.Focalidad (citar):
 4.Meningitis--LCR: cel PMN (%) glu prot
 Cultivo:

HEPATOMEGALIA: 1.No 2.Si ESPLENOMEGALIA: 1.No 2.Si
 ¿Abscesos?: S/N

OSTEOARTICULAR: 1.No 2.Artritis, Localización:
 3. Osteomielitis, localización:

PIEL: 1.No 2.Petequias 3.Osler, localización:
 4.Manchas Janeway 5.Hemorragias en astilla 6.Abscesos

OJO: 1.No 2.Manchas de Roth 3. H.conjuntivales
 4. Endoftalmitis

RIÑON: 1.No afectado 2. FRA, Tipo:

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

HEMOCULTIVOS: 1.No hechos 2.Negativos (número):
 3.Positivos (número):

Germen aislado(s): Fecha: Germen :
 Fecha: Germen :
 Fecha: Germen :
 Fecha: Germen :

¿Estaba recibiendo tto ATB previo?: S/N

Sensibilidad antimicrobiana (ATB principales):

	S/R	CMI
		Peni G
		Cloxa
Otros CULTIVOS POSITIVOS:		Vanco
		Strept
Localización:		Gentam
Germen:		Cef 3 ^a
		Cipro
Sinergia (Enterococcus) G/S		

RX TORAX INICIAL: 1.Normal 2.Embolismo unico
 3.Embolismo múltiple
 4.Derrama pleural (leve, moderado, severo) 5. Otras:
 RX TORAX 72 horas del ingreso: 1. 2. 3. 4. (iguales codigos
 que RX inicial)
 Tipo de derrame (catalogación, Bioquímica, Cultivo):
 ¿Precisó tubo de drenaje? S/N Fecha: Duración
 (días):

ECOCARDIO: 0.No 1.Normal 2.Patológica
 Fecha: Tipo: TT/TE Hallazgos:
 1. Veget.(valvula/s y tamaño): AO/M/T/P Diametro mayor:
 2. Regurgitación (grado:leve, moderado, severo)
 RM: RAo: RTr:
 3. Cavidades dilatadas (mm) AI: VI: AD: VD:
 4. Rotura aparato subvalvular 5. Derr.pericardico (grado):
 6. Dehiscencia protesica 7. Absceso
 9. Engrosamiento, pero no otras alteraciones determinantes
 de EI (describir):

Evolución ecográfica: TT/TE

Fecha: / /	Tipo:	Datos:
Fecha: / /	Tipo:	Datos:
Fecha: / /	Tipo:	Datos:

EKG: = 0. No 1.Normal 2. Anormal previo 3. Anomalía aguda
 Citar la alteración:

OTRAS PRUEBAS REALIZADAS:

SEROLOGIA:	VHB:	VHC:
Coxiella-----	Fecha:	Fase II
burnetii	Fecha:	Fase II
(FQ)	Fecha:	Fase II
	Fecha:	Fase II
	Fecha:	fase II
		Fase I
		Fase I
		Fase I
		Fase I
		fase I

ANALITICA

PARAMETROS	INICIAL (ingr.)	MEDIANA (10-15)	FIMAL (Alta)	REVIS. (1-2m)
Hemoglobina				
Leucocitos				
% PMN				
Plaquetas				
Urea				
Creatinina				
GOT				
GPT				
GGT				
FA				
Br Total				
Gamma Globulin				
VSG				
PCR				
Hematuria (>80/ml)				
Proteinur (>300/ml)				
Leucocitur (>70/ml)				
C.I.D.				
PO2/PCO2 si SDRA				

TRATAMIENTO

ATB1: desde: / / hasta: / / d:
 ATB2: desde: / / hasta: / / d:
 ATB3: desde: / / hasta: / / d:
 ATB4: desde: / / hasta: / / d:

¿Efectos adversos? S/N (citar):

Niveles de aminoglucósido 0.No 1.Buenos 2.Tóxicos

FECHA DE DESAPARICION DE LA FIEBRE:

TRATAMIENTO QUIRURGICO:

- 1.No necesario
- 2.Propuesto y no realizado
- 3.Realizado, con demora (decir días):
- 4.Realizado sin demora (48 h)

Fecha de la cirugía:

Hallazgos del cirujano:

Causa de la CIRUGIA:

- 1.Deterioro hemodinámico severo (EAP refractario)
- 2.Deterioro hemodinamico progresivo (sin llegar a EAP)
- 3.No remisión de fiebre (citar días de fiebre):
- 4.Trastornos de conducción (citar):
- 5.Existencia de absceso paravalvular
- 6.Retirada MP 7. Hongos 8. Otros:

Se implanta protesis?

0.No, solo vegetectomia 1. Biologica 2.Metálica

TINCION VALVULA: Gram/giemsa/Groccot AP:

Cultivo: 0. No 1. Negativo 2, Positivo germen/es:

EVOLUCION POSTOPERATORIO:

EVOLUCION FINAL (del episodio)

1. Curación 2. Exitus / / Causa:

¿Secuelas? S/N (citar):

¿Estado hemodinámico? (grado NYHA final):

¿REINTERVENCION O CIRUGIA POSTERIOR? S/N Fecha: / /

Causa:

¿Estado hemodinámico post CIA? (grado NYHA):

¿Exitus posterior? S/N Fecha: / / Causa:

SEGUIMIENTO (resto de su vida)

Fecha: / / Situación:

Fecha: / / Situación:

Fecha: / / Situación:

DIAGNOSTICO

1. Definida 2. Probable 3. Posible

ANOTACIONES DE INTERES O COMENTARIO:

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. En: Mandell Gl, Douglas RG, Benett JE eds. Principles and practice of infectious diseases. 3^o ed. New York: Churchill Livingstone Inc. 1990; 670-706.
2. Wilson WR, Geraci JE. Treatment of Streptococcal infective endocarditis. Am J Med 1985; 74 (suppl 6B): 128-137.
3. Romero-Vivas J, Romero-Vivas F, Bouza E, Martínez-Beltrán J, Rodríguez-Créixems M, Franco C, Marín E, Fernández-Espino R. Endocarditis infecciosa. Cinco años de experiencia. Med Clin (Barc) 1985; 84: 637-642.
4. Kaye D. Definitions and demographic characteristics. En: Kaye D, ed. Infective endocarditis. Baltimore, University Park Press, 1976: 1-9.
5. Wilson LM. Etiology of bacterial endocarditis before and since the introduction of antibiotics. Ann Intern Med 1963; 58: 946-952.
6. Cherubin CE, Neu HC. Infective endocarditis at the Presbyterian hospital in New York city from 1938-1967. Am J Med 1971; 51: 83-96.
7. Hayward GW. Infective endocarditis: a changing disease. Br Med J 1973; 2: 83-96.
8. Uwaydah MM, Weinberg AN. Bacterial endocarditis. N Engl J Med 1965; 273: 1231-1235.
9. Blount JG. Bacterial endocarditis. Am J Med 1965; 38: 909-922.
10. Durack DT. Infective and noninfective endocarditis.

-
- En: Hurst W, Schlant RC, Rackley ChE, Sonnenblick EH, Wenngger NK eds. The heart, arteries and veins. 7^a ed. New York: Mc Graw-Hill 1990; 1230-1255.
11. Osler W. Malignant endocarditis (Gulstonian lectures). *Lancet* 1885; 1: 415-418.
 12. Kelson SR, White PD. Notes on 250 cases of subacute bacterial (Streptococcal) endocarditis studied and treated between 1927 and 1939. *Ann Intern Med* 1940; 22: 40-60.
 13. Rabinovich S, Evans J, Smith IM, January JE. A long-term view of bacterial endocarditis. 337 cases from 1924 to 1963. *Ann Intern Med* 1965; 63: 185-198.
 14. Finland M, Barnes MW. Changing etiology of bacterial endocarditis in the antibacterial era. Experiences at Boston city hospital 1933-1965. *Ann Intern Med* 1970; 72: 341-348.
 15. Dormer AE. Bacterial endocarditis. Survey of patients treated between 1945 and 1956. *Br Med J* 1958; 1: 63-69.
 16. Pankey GA. Subacute bacterial endocarditis at the University of Minnesota hospital, 1939 through 1959. *Ann Intern Med* 1961; 55: 550-561.
 17. Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966; 274: 199-206.
 18. Robson AO, Shimmin CDGL. Chronic Q fever: Clinical aspects of a patient with endocarditis. *Br Med J* 1959; 2: 980-983.
 19. Marmion BP, Higgins FE, Bridges JB. A case of subacute

-
- rickettsial endocarditis with a survey of cardiac patients for this infection. *Br Med J* 1960; 2: 1264-1267.
20. Kristinson A, Bentall HH. Medical and surgical treatment of Q fever endocarditis. *Lancet* 1967; 2: 693-697.
 21. Turk WP, Mathews WB. Rickettsial endocarditis. *Br Med J* 1969; 1: 185.
 22. Freeman R, Hodson ME. Q fever endocarditis treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. *Br Med J* 1972; 1: 419-420.
 23. Wilson HG, Neilson GH, Galea EG, Stafford G, O'Brien MF. Q fever endocarditis in Queensland. *Circulation* 1976; 53: 690-684.
 24. Derrick EH. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust* 1937; 2: 281-299.
 25. Sawyer LA, Fishbein DB, Mc Dade JE. Q fever: current concepts. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 935-946.
 26. Tellez A, Sainz C, Echevarría C, de Carlos S, Fernández MV, Leon P, Brezina R. Q fever in Spain: acute and chronic cases, 1981-1985. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 199-202.
 27. Pelletier LL, Petersdorff RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from University of Washington hospitals, 1963-72. *Medicina (Baltimore)* 1977; 56: 287-313.
 28. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Frieland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on

-
- strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-518.
29. Garvey GJ, Harold CN. Infective endocarditis. An involving disease. A review of endocarditis at the Columbia-Presbyterian Medical Center 1968-1973. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 105-126.
30. Wells AU, Coe Fowler C, Ellis-Pegler RB, Luke R, Hannan S, Sharpe DN. Endocarditis in the 80s in a General Hospital in Auckland, New Zealand. *Q J Med* 1990; 76: 753-762.
31. Ferreira AC, Cohen J. *Staphylococcus epidermidis* endocarditis and mitral valve prolapse. *J Infect* 1988; 16: 73-76.
32. Etienne J, Eykyn SJ. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase negative staphylococci: an Anglo-French clinical and microbiological study. *Br Heart J* 1990; 64: 381-384.
33. Aznar R, Miró JM, Paré JC, Gatell JM, Moreno A, Mallolas J, Marco F, Mulet J, Soriano E. Endocarditis infecciosa por estafilococos coagulasa negativos: revisión de 19 casos. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 721-726.
34. Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, Pape LA, Cheeseman SH. Increasing frequency of Staphylococcal infective endocarditis. Experiency at a University Hospital, 1981 through 1988. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1305-1309.
35. Choudhury R, Grover A, Varma J, Khattri HN, Anand ID, Bidwai PS, Wahi PL, Sapru RP. Active infective endo-

- carditis observed in an Indian Hospital 1981-1991. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1453-1458.
36. Van der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands (I). Patients characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1863-1868.
37. Kaye D. Infecting microorganisms. En Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. Baltimore, University Park Press, 1976; 43-54.
38. Palmer SR, Young SEJ. Q fever endocarditis in England and Wales, 1975-1981. *Lancet* 1982; 3: 1448-1449.
39. Carvajal A, Fredericksen W. Fatal endocarditis due to *Listeria monocytogenes*. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 616-623.
40. Mc Cabe RE, Baldwin JC, Mc Gregor CA, Millar DC, Vosti KL. Prosthetic valve endocarditis caused by *Legionella pneumophila*. *Ann Intern Med* 1984; 100: 525-527.
41. Backes RJ, Wilson WR, Geraci JE. Group B Streptococcal infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 693-696.
42. Tyras DH, Kaiser GC, Barner HB, Laskowski LF, Marr JJ. Atypical mycobacteria and the xenograft valve. *J Thorac Cardiovasc Sur* 1978; 75: 331-335.
43. Szabo S, Lieberman JP. Unusual pathogens in narcotic-associated endocarditis. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 412-415.
44. Vendetti M, Gelfusa V, Castelli F, Brandimarte C, Serra P. *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis.

-
- Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 50-52.
45. Bigl P, Pavek V, Brezinova L. *Eikenella corrodens* infection of the oral cavity as a cause of bacterial endocarditis. Czech Med 1990; 13: 38-39.
 46. Augustinsky J, Kammeyer P, Husain A, deHoog GS, Libertin CR. *Engyodontium album* endocarditis. J Clin Microbiol 1990; 28: 1.479-1.481.
 47. Webb CH, Hogg GM. *Haemophilus aphrophilus* endocarditis. Br J Clin Pract 1990; 44: 329-331.
 48. Kaye D, Mc Cornack RC, Hook EW. Bacterial endocarditis: the changing pattern since the introduction of penicillin therapy. En: Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Ann Arbor, Michigan; Braun-Brumfield 1962; 37-46.
 49. Bayliss R, Clarke C, Oakly CM, Somerville W, Whitfield AGW, Young SEJ. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. Br Heart J 1983; 50: 513-519.
 50. Venezio FR, Westenfelder GO, Cook FV, Emmerman J, Phair JP. Infective endocarditis in a community hospital. Arch Intern Med 1982; 142: 789-792.
 51. Lowes JA, Hamer J, Williams G, Houang E, Tabaqchali S, Shaw EJ, Hill IM, Rees GM. 10 years of infective endocarditis at St. Bartholomew's Hospital: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. Lancet 1980; 1: 133-136.
 52. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. Am J Med 1987; 83: 626-634.

-
53. Mc Kinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82: 681-688.
 54. Threldkeld MG, Cobbs CG. Infectious disorders of prosthetic valves and intravascular devices. En: Mandell Gl, Douglas RG, Benett JE eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 3^o ed. New York: Churchill Livingstone Inc. 1990; 706-715.
 55. Norenberg RG, Sethi GK, Scott SM, Takaro T. Opportunistic endocarditis following open-heart surgery. *Ann Thorac surg* 1975; 19: 592-603.
 56. Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, Fuchs PC, Gustafson M, Wong ES, Goetz A, Wagener MM, Yu VL. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteriemia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 560-567.
 57. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. *Staphylococcus epidermidis* causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1983; 98: 447-455.
 58. Sanyal SK, Wilson N, Twum-Danso K, Abomelha A, Sohel S. *Moraxella* endocarditis following balloon angioplasty of aortic coartation. *Am Heart J* 1990; 119: 1421-1423.
 59. Leung WH, Lau CP, Tai YT, Wong CK, Cheng CH. *Candida* right ventricular mural endocarditis complicating indwelling right atrial catheter. *Chest* 1990; 97; 1492-1493.
 60. Weber SF, Washburn RG. Invasive *Aspergillus* infections complicating coronary artery by pass grafting. *South Med J* 1990; 83: 584-588.

61. Bayliss R, Clarke C, Oakley CM, Somerville W, Whitfield AGW, Young SEJ. The bowel, the genitourinary tract, and infective endocarditis. *Br Heart J* 1984; 51: 339-345.
62. Thomson R. Staphylococcal infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 106-113.
63. Jorens PG, Van der Heuvel PA, Van Cauwelaert PA, Parizel GA, Mertens AN. Fusarium endocarditis involving aortic valve following coronary artery surgery. *Eur Heart J* 1990; 11: 476-478.
64. Mehta G. Aspergillus endocarditis after open heart surgery: an epidemiological investigation. *J Hosp Infect* 1990; 15: 245-253.
65. Terpening MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital acquired infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1601-1603.
66. Robbins MJ, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Right-sided valvular endocarditis: etiology, diagnosis, and an approach to therapy. *Am Heart J* 1986; 111: 128-135.
67. Chan P, Ogilby JD, Segal B. Tricuspid valve endocarditis. *Am Heart J* 1989; 117: 1.140-1.146.
68. Camus C, Leport C, Raffi F, Michelet C, Cartier F, Vilde JL. Sustained bacteriemia in 26 patients with a permanent endocardial pacemaker: assesment of wire removal. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 46-55.
69. Martin RP, Meltzer RS, Chia BL, Stinson EB, Rakowski H, Popp RL. Clinical utility of two dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J Cardiol* 1980; 46: 379-385.

-
70. Akman D, Amell J. Hallazgos ecocardiográficos en la endocarditis bacteriana. *Cardiovascular Reviews and Reports* (ed. española) 1984; 5: 120-128.
 71. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Duke endocarditis service. New criteria of diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-210.
 72. Shapiro SM, Bayer AS. Transesophageal and Doppler echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Chest* 1991; 100: 1125-1130.
 73. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, Rogers J, Longe T, Kane M, Mooney MR, Goldenberg IF. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991; 100: 351-356.
 74. Dinubile MJ. Surgery in active endocarditis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 650-659.
 75. Baddour LM, Christensen GD, Lowrance JH, Simpson WA. Pathogenesis of experimental endocarditis. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 452-463.
 76. Donabedian H, Freimer EH. Pathogenesis and treatment of endocarditis. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 6A): 127-133.
 77. Carbon C. Experimental endocarditis: a review of its relevance to human endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl D): 71-85.
 78. Luschka H. Das endocardium und die endocarditis. *Arch Pathol Anat Physiol* 1852; 4: 171-191.

-
79. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis (I). Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 44-49.
 80. Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis (III). Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol* 1973; 54: 142-151.
 81. Grant RT, Wood JE, Jones TD. Heart valve irregularities in relation to subacute bacterial endocarditis. *Heart* 1928; 14: 247-261.
 82. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis (I). Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med* 1970; 42: 394-410.
 83. Rodgers GM, Greenberg CS, Shuman MA. Characterization of the effects of cultured vascular cells on the activation of blood coagulation. *Blood* 1983; 61: 1155-1162.
 84. Angrist AA, Oka M, Nakao K, Marquiss J. Studies in experimental endocarditis (I). Production of valvular lesions by mechanisms not involving infection or sensitivity factors. *Am J Pathol* 1960; 36: 181-199.
 85. Ehrie M, Morgan AP, Moore FD, O'Connor NE. Endocarditis with indwelling ballon-tipped pulmonary artery catheter in burn patients. *J Trauma* 1978; 18: 664-666.
 86. Sugiura M, Hiraoka K, Ohkawa S-I, Ueda K, Matsuda T, Murakami M. A clinicopathological study on cardiac lesions in 64 cases of disseminated intravascular coagulation. *Jpn Heart J* 1977; 18: 57-69.

-
87. Mac Donald RA, Robbins SL. The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann Intern Med* 1957; 56: 255-273.
 88. Rohner RF, Prior JT, Sipple JH. Mucinous malignancies, venous thrombosis and terminal endocarditis with emboli: a syndrome. *Cancer* 1966; 19: 1.805-1.812.
 89. Rosen P, Armstrong D. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic disease. *Am J Med* 1973; 54: 23-26.
 90. Bedikian A, Valdivieso M, Luna M, Bodey GP. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: comparison of characteristics of patients with and without concomitant disseminated intravascular coagulation. *Med Pediatr Oncol* 1978; 4: 149-157.
 91. Rodhard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1960; 27: 18-28.
 92. Weinstein W. Endocarditis infecciosa. En Braunwald E ed. *Tratado de Cardiología*. 3ª ed. México: Nueva Editorial Interamericana S.A. 1990: 1189-1232.
 93. Everett ED, Hirschman JV. Transient bacteriemia and endocarditis prophylaxis. A review. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 61.
 94. Simberkoff MS, Ricupero I, Rahal JJ Jr. Host resistance to *Serratia marcescens* infection: serum bactericidal activity and phagocytosis by normal blood leukocytes. *J Lab Clin Med* 1975; 87: 206-217.
 95. Durack DT, Beeson PB. Protective role of complement in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Infect*

-
- Inmun 1977; 16: 213-217.
96. Durack DT, Gililand BC, Petersdorf RG. Effect of immunization on susceptibility to experimental *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Infect Immun* 1978; 22: 52-56.
97. Adler SW II, Selinger DS, Reed WP. Effect of immunization on the genesis of pneumococcal endocarditis in rabbits. *Infect Immun* 1981; 34: 55-61.
98. Korzeniowski OM, Sheld WM, Bithell TC, Sande MA. Bacterial-platelet interaction in staphylococcal endocarditis. 18th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstr 239). American Society for Microbiology, October 1978.
99. Korzeniowski OM. Staphylococcal protein A (PA) reduces infectivity in experimental infective endocarditis. 23rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstr 843). American Society for Microbiology, October 1982.
100. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves *in vitro*. *J Clin Invest* 1978; 56: 1.364-1.370.
101. Parker MT, Ball LC. Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man. *J Med Microbiol* 1976; 9: 275-302.
102. Sheld VM, Valone JA, Sande MA. Bacterial adherence in the pathogenesis of endocarditis. *J Clin Invest* 1978; 61: 1394-1404.
103. Ramírez-Ronda CH. Adherence of glucan-negative streptococcal strains to normal and damaged heart valves.

-
- J Clin Invest 1978; 62: 805-814.
104. Simpson WA, Beachey EH. Adherence of group A streptococci to fibronectin on oral epithelial cells. Infect Immun 1983; 39: 275-279.
105. Abraham SN, Beachey EH, Simpson WA. Adherence of *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* to fibronectin-coated and uncoated epithelial cells. Infect Immun 1983; 41: 1261-1268.
106. Toy PTCY, Lai L-W, Drake TA, Sande MA. Effect of fibronectin on adherence of *Staphylococcus aureus* to fibrin thrombi *in vitro*. Infect Immun 1985; 48: 83-86.
107. Lowy FD, Chang DS, Neuhaus EG, Horner DS, Tomasz A, Steigbigel NH. Effect of penicillin on the adherence of *Streptococcus sanguis in vitro* and in the rabbit model of endocarditis. J Clin Invest 1983; 71: 668-675.
108. Durack DT. Experimental bacterial endocarditis (IV). Structure and evolution of very early lesions. J Pathol 1975; 115: 81-89.
109. Drake TA, Rodgers GM, Sande MA. Tissue factor is a major stimulus for vegetation formation in enterococcal endocarditis in rabbits. J Clin Invest 1984; 73: 1750-1753.
110. Van Ginkel CJW, Thorig L, Thompson J, Oh JIH, van Aken WG. Enhancement of generation of monocyte tissue thromboplastin by bacterial phagocytosis: possible pathway for fibrin formation on infected vegetations in bacterial endocarditis. Infect Immun 1979; 25: 388-395.

-
111. Rothberger H, Zinnerman TS, Spiegelberg HL, Vaughan JH. Leucocyte procoagulant activity. Enhancement of production *in vitro* by IgG and antigen-antibody complexes. *J Clin Invest* 1977; 59: 549-557.
 112. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria.(I). Reaction phases and effects of inhibitors. *Am J Pathol* 1971. 65; 367-380.
 113. Herzberg MC, Brintzenhole KL, Clawson CC. Aggregation of human platelets and adhesion of *Streptococcus sanguis*. *Infect Immun* 1983; 39: 1457-1469.
 114. Kurpiewski GE, Forrester LJ, Campbell BJ, Barret JT. Platelet aggregation by *Streptococcus pyogens*. *Infect Immun* 1979; 24: 483-491.
 115. Sullam PM, Drake TA, Sande MA. Pathogenesis of endocarditis. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 6B): 110-115.
 116. Francioli PB, Freedmen LR. Streptococcal infection of endocardial and other intravascular vegetations in rabbits: natural history and effectt of dexamethasone. *Infect Immun* 1979; 24: 483-491.
 117. Meddens MJM, Thompson J, Bauer WV, Hermans J, van Furth R. Role of granulocytes and monocytes in experimental *Staphylococcus epidermidis* endocarditis. *Infect Immun* 1983; 41: 145-153.
 118. Meddens MJM, Thomsopson J, Bauer WC, van Furth R. Role of granulocytes and monocytes in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Infect Immun* 1984; 43: 491-496.
 119. Meddens MJM, Thompson J, Eulderink F, Bauer WC, Mattie H, van Furth R. Role of granulocytes in experimental

-
- Streptococcus sanguis* endocarditis. Infect Immun 1982; 36: 325-332.
120. Yersin BR, Glauser MP, Freedman LR. Effect of nitrogen mustard on natural history of right-sided streptococcal endocarditis in rabbits: role of cellular host defenses. Infect Immun 1982; 35: 320-325.
121. Nosedá A, Liesnard C, Goffin Y, Thys J. Q fever endocarditis: relapse five years after successful valve replacement for a first unrecognized episode. J Cardiovasc Surg 1988; 29: 360-363.
122. Fernández-Guerrero ML, Muelas JM, Aguado JM, Renedo G, Fraile J, Soriano F, de Villalobos E. Q fever endocarditis on porcine bioprosthetic valves. Ann Intern Med 1988; 108: 209-213.
123. Van Iseghem P, van De Werf F, Desmyter J, De Geest H. An unexpected Q fever endocarditis. Acta Cardiologica 1987;6: 475-481.
124. Lev BI, Shachar A, Segev S, Weiss P, Rubinstein E. Quiescent Q fever endocarditis exacerbated by cardiac surgery and corticosteroid therapy. Arch Intern Med 1988; 148: 1531-1532.
125. Kimbrough RC, Ormsbee RA, Peacock M, Rogers WR, Bennets RW, Raaf J, Krause A, Gardner C. Q fever endocarditis in the United States. Ann Intern Med 1979; 91: 400-402.
126. Raoult D, Etienne J, Massip P, Iacono S, Prince MA, Beaurain P, Benichou S, Auvergnat JC, Mathieu P, Bachet P, Serradimigni A. Q fever endocarditis in the South of France. J Infect Dis 1987; 155: 570-573.

127. Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS,. Serological evaluation of Q fever in humans; enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect Immun* 1983; 41: 1089-98.
128. Levy PY, Drancourt M, Etienne J, Auvergnat JC, Beytout J, Sainy JM, Goldstein F, Raoult D. Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 533-537.
129. Block PC, De Santis RW, Weinberg AN, Austen WG. Prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 60: 540-546.
130. Killen DA, Collins HA, Koenig MG, Goodman JS. Prosthetic cardiac valves and bacterial endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1970; 9: 238-243.
131. Wilson WR, Jaumin PM, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA, Geraci JE. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Intern Med* 1975; 82: 751-756.
132. Ivert TSA, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdail LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984; 69: 223-232.
133. Watanakunakorn C. Prosthetic valve infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1979; 22: 181-192.
134. Etienne J, Brun Y, Solh NE, Delorme V, Mouren C, Bes M, Fleurette J. Characterization of clinically significant isolates of *Staphylococcus epidermidis* from patients with endocarditis. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 613-617.

-
135. Robbins MJ, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Right-sided valvular endocarditis: Etiology, diagnosis, and an approach to therapy. *Am Heart J* 1986; 11: 128-135.
 136. Chan P, Ogilby JD, Segal B. Tricuspid valve endocarditis. *Am Heart J* 1989; 117: 1140-1146.
 137. Louria DB, Mensle T, Rose J. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med* 1967; 67: 1-22.
 138. Cherubin CE, Baden M, Kavalier F. Infective endocarditis in narcotic addicts. *Ann Intern Med* 1968; 69: 1091-1098.
 139. Cherubin CE. The medical sequelae of narcotic addiction. *Ann Intern Med* 1967; 67: 23-33.
 140. Cherubin CE. Infectious disease problems of narcotic addicts. *Arch Intern Med* 1971; 128: 309-313.
 141. Lozano F, Nogales MC. Infecciones graves en adictos a drogas por vía parenteral. *Enf Inf Microbiol Clin* 1989; 7 (sup 1): 41-49.
 142. Ramsey RG, Gunnar RM, Tobin JR. Endocarditis in the drug addict. *Am J Cardiol* 1970; 25: 608-618.
 143. Grupo de trabajo para el estudio de las infecciones en drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: análisis de 11.645 casos (1977 - 1988). *Enf Inf Microbiol Clin* 1990; 8: 514-519.
 144. Gatell JM, Miró JM, Mensa J, Moreno MA, Mañá J, Segura F et al. Endocarditis infecciosa en drogadictos. Presentación de 25 casos procedentes del área de

- Barcelona. Med Clin (Barc) 1983; 80: 293-299.
145. Mesa JM, Oliver J, Domínguez F, Larrea JL, Cortina JM, Moreno I, Sobrino JA. Endocarditis infecciosa derecha. Experiencia de una serie de 35 pacientes. Rev Esp Cardiol 1990; 43: 13-17.
146. Ribera E, Martinez-Costa X, Tornos P, Gómez-Jiménez J, Planes A, Pahissa A, Martínez-Vázquez JM. Endocarditis infecciosa en drogadictos: estudio de 71 casos. Med Clin (Barc) 1990; 95: 5-9.
147. Torres Tortosa M, González Serrano M, Pérez Guzmán E, Vergara de Campos A, Pérez Jiménez J, Pérez Cortés S, Gutiérrez de la Peña J, Sánchez Porto A, Alvarez Alcina MM, Pérez Moreno JM. Endocarditis infecciosa en heroinómanos en la provincia de Cádiz. Un estudio multicéntrico sobre 150 episodios. Med Clin (Barc) 1992; 98: 521-526.
148. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Pronostic features in 102 episodes. Ann Intern Med 1992; 117: 560-566.
149. Tuazon CU, Hill R, Sheagren JN. Microbiologic study of street heroin and injection paraphernalia. J Infect Dis 1974; 129: 327-329.
150. Tuazon CU, Sheagren JN. Increased rate of carriage of *Staphylococcus aureus* in narcotic addicts. J Infect Dis 1974; 129: 725-728.
151. Tuazon CU, Cardella TA, Sheagren JN. Staphylococcal endocarditis in drug users. Clinical and microbiological aspects. Arch Intern Med 1975; 135: 1555-1561.
152. Tuazon CU, Pérez A, Kishaba T, Sheagren J. *Staphylo-*

- coccus aureus* among insulin infecting diabetic patients; an increased carrier rate. JAMA 1975; 231: 1272.
153. Kirmani N, Tuazon CU, Murray HW, Parrish EA, Sheagren JN. *Staphylococcus aureus* carriage rate of patients receiving long-term hemodialysis. Arch Intern Med 1978; 138: 1657-1659.
154. Roberts WC, Buchbinder NA. Right-sided valvular infective endocarditis. A clinicopathologic study of twelve necropsy patients. Am J Med 1972; 53: 7-19.
155. Dressler FA, Roberts WC. Infective endocarditis in opiate addicts: analysis of 80 cases studied at necropsy. Am J Cardiol 1989; 63: 1240-1257.
156. Reisberg BE. Infective endocarditis in the narcotic addict. Prog Cardiovasc Dis 1979; 22: 193-204.
157. Sheagren JN. Endocarditis complicating parenteral drug abuse. En: Remington JS y Swartz MN eds. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. New York, Mac Graw-Hill Book Company 1981: 211-233
158. Remetz MS, Quagliarello V. Endovascular infections arising from right-sided heart structures. Cardiol Clin 1992; 10: 137-149.
159. Stewart JA, Silimperi D, Harris P, Wise NK, Fraker TD, Kisslo JA. Echocardiographic documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: clinical implications. Circulation 1980; 61: 374-380.
160. Wilson WR, Giuliani ER, Danielson GK, Geraci JE. Management of complications of infective endocarditis. Mayo Clin Proc 1982; 57: 162-170.

-
161. Laxdal T, Messner RP, Williams RC. Opsonic, agglutinating, and complement-fixing antibodies in patients with subacute bacterial endocarditis. *J Lab Clin Med* 1968; 71: 638-653.
 162. Horwitz D, Quismorio FP, Friou GJ. Cryoglobulinemia in patients with infectious endocarditis. *Clin Exp Immunol* 1975; 19: 131-133.
 163. Bayer AS, Theofilopoulos AN, Eisenberg R et al. Circulating immune complexes in infective endocarditis. *N Engl J Med* 1976; 295: 1500-1505.
 164. Kauffmann RH, Thompson J, Valentijn RM, Daha MR, van Es LA. The clinical implications and the pathogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med* 1981; 71: 17-25.
 165. Cabane J, Godeau P, Herreman G, Acar J, Digeon M, Bach JF. Fate of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med* 1979; 66: 277-282.
 166. Gutman RA, Striker GE, Gilliland BC, Cutler RE. The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1973; 51: 1-25.
 167. Lowenstein MB, Urman JD, Abeles M et al. Skin immunofluorescence in infective endocarditis. *JAMA* 1977; 238: 1163-1167.
 168. Alpert JS, Krous HF, Dalen JE, O'Rourke RA, Bloor CM. Pathogenesis of Osler's nodes. *Ann Intern Med* 1976; 85: 471-473.
 169. Alsip SG, Blackstone EH, Kirklin JW, Cobbs CG. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *Am J Med* 1985; 78: 138-148.

-
170. Mills SA. Surgical management of infective endocarditis. *Ann Surg* 1982; 195: 367-383.
 171. Arnett EN, Roberts WC. Prosthetic valve endocarditis. Clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison of observations in 74 necropsy patients with active infective endocarditis involving natural left-sided cardiac valves. *Am J Cardiol* 1976; 38: 281-292.
 172. Sheldon WH, Golden A. Abscesses of the valve rings of the heart, a frequent but not well recognized complication of acute bacterial endocarditis. *Circulation* 1951; 4: 1-12
 173. Arnett EN, Roberts WC. Valve ring abscess in active infective endocarditis. Frequency, localitation, and clues to clinical diagnosis from the study of 95 necropsy patients. *Circulation* 1976; 54: 140-145.
 174. Carpenter JL. Perivalvular extension of infection in patients with infectious endocarditis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 127-138.
 175. Ben Ismail M, Hannachi N. L'ateinte péricardique au cours des endocarditides infectieuses. *Arch Mal Coeur* 1983; 8: 893-897.
 176. Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS, Segal BL, Ross JJ. Right heart endocarditis. Clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1986; 11: 128-135.
 177. Lerner PI. Neurologic complications of infective endocarditis. *Med Clin North Am* 1985; 69: 385-398.
 178. Jones Jr HR, Siekert RG. Neurological manifestations of infective endocarditis. *Brain* 1989; 112: 1295-1315.

179. Lierman A, Hass WK, Pinto R, Isom WO, Kupersmith M, Bear G, Chase R. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke* 1978; 9: 18-24.
180. Cerebral embolism study group. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. *Arch Intern Med* 1978; 147: 634-640.
181. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, Miyashita T, Sawada T, Sadoshima S, Fujishima M, Omae T. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 1989; 20: 598-603.
182. Paschalis C, Pugsley W, Harrison MJG. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol* 1990; 30: 87-89.
183. Hart RG, Kagan-Hallet K, Joerns SE. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Stroke* 1987; 18: 1048-1056.
184. Masuda J, Yutani C, Waki R, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Histopathological analysis of the mechanisms of intracranial hemorrhage complicating infective endocarditis. *Stroke* 1992; 23: 843-850.
185. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF. Mycotic aneurism, subarachnoid hemorrhage, and indications for cerebral angiography in infective endocarditis. *Stroke* 1987; 18: 1057-1060.
186. Barrow DL, Prats AR. Infectious intracranial aneurysm: comparison of groups with and without endocarditis. *Neurosurgery* 1990; 27: 562-573.

-
187. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology* 1991; 41: 1015-1020.
 188. Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987. Antibiotics, anticoagulation and stroke. *Stroke* 1990; 21: 993-999.
 189. Hart RG, Foster JW. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990; 21: 695-700.
 190. Almirante B, Tornos MP, Pigrau C, Gavaldá J, Pahissa A, Soler-Soler J. Complicaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 652-656.
 191. Morawetz RB, Karp RB. Evolution and resolution of intracranial bacterial (mycotic) aneurisms. *Neurosurgery* 1984; 15: 43-49.
 192. Moskowitz MA, Rosenbaum AE, Tyler HR. Angiographically monitored resolution of cerebral mycotic aneurisms. *Neurology* 1974; 24: 1103-1108.
 193. Bingham WF. Treatment of mycotic intracranial aneurisms. *J Neurosurg* 1977; 46: 428-437.
 194. Mundth ED, Darling RC; Alvarado RH, Buckley MJ, Linton RR, Austen WG. Surgical management of mycotic aneurism and the complications of infection in vascular reconstructive surgery. *Am J Surg* 1969; 117: 460-469.
 195. Phair JP, Clarke J. Immunology of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1979; 22: 137-144.
 196. Eknayan G: Discussion, pp., in Feinstein, Renal complications of bacterial endocarditis *J Nephrol* 1985; 5: 457-469.

-
197. Boulton-Jones JM, Sissons JGP, Evans DJ, Peters DK. Renal lesions of subacute infective endocarditis. *B Med J* 1974; 2: 11-14.
 198. Washington JA. The microbiological diagnosis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl. A): 29-36.
 199. Crowder JG, White A. Teichoic acid antibodies in staphylococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 1972; 77: 87-90.
 200. Tenebaum MJ, Archer G. Pronostic value of teichoic acid antibodies in *Staphylococcus aureus* bacteriemia: a reassessment. *South Med J* 1980; 73: 140-149.
 201. Bayer AS, Lam K, Ginzton L, Norman DC, Chiu CY, Ward JI. *Staphylococcus aureus* bacteriemia. Clinical, serologic, and echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 457-462.
 202. Aitchinson EJ, Lambert PA, Smith EG, Farrell ID. Serodiagnosis of *Streptococcus faecalis* endocarditis by immunoblotting of surface protein antigens. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 211-215.
 203. Hosenpund JD, Greenberg BH. The preoperative evaluation in patients with endocarditis. Is cardiac catheterization necessary?. *Chest* 1983; 84: 690-694.
 204. Ellis SG, Goldstein J, Popp RL. Detection of endocarditis associated perivalvular abscesses by two-dimensional echocardiography. *J Am Col Cardiol* 1985; 5: 647-653.
 205. Roberts NK, Child JS, Cabeen WR jr. Infective endocar-

-
- ditis and the cardiac conducting system. *West J Med* 1978; 129: 254-256.
206. Hutter AM Jr, Moellering RC. Assessment of the patient with suspected endocarditis. *JAMA* 1976; 235: 1603-1605.
207. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infection endocarditis. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1213-1217.
208. Wang K, Gobel F, Gleason DF, Edwards JE. Complete heart block complicating bacterial endocarditis. *Circulation* 1972; 46: 939-947.
209. Roberts NK, Somerville J. Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis. *Br Heart J* 1969; 31: 395-396.
210. DiNubile MJ. Heart blocking during bacterial endocarditis: a review of the literature and guidelines for surgical intervention. *Am J Med Sci* 1984; 287: 30-32.
211. Dillon JC, Feigenbaum H, Konecke LL, Davis RH, Chamg S. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J* 1973; 86: 698-704.
212. Spangler RD, Johnson MC, Holmes J, Blount G. Echocardiographic demonstration of bacterial vegetations in active infective endocarditis. *J Clin Ultrasound* 1973; 53: 474-482.
213. Wann LS, Dillon JC, Weyman AE, Feigenbaum H. Echocardiography in bacterial endocarditis. *N Engl J Med* 1976; 295: 135-139.

-
214. Young JB, Welton DW, Quiñones MA, Tetsuo I, James KA, Miller RR. Pronostic significance of valvular vegetations identified by M-mode echocardiography in infective endocarditis. *Circulation* 1978; 58 (suppl 2): 41.
 215. Gura GM, Tajick AJ, Seward JB. Correlation of initial echocardiographic findings with outcome in patients with bacterial endocarditis. *Circulation* 1978; 58 (suppl 2): 232.
 216. Davis RS, Strom JS, Frishman W, Becker R, Matsumoto M, LeJemtel TH, Sonnenblick EH, Frater RW. The demonstration of vegetations by echocardiography in bacterial endocarditis. An indication for early surgical intervention. *Am J Med* 1980; 69: 57-63.
 217. Mintz GS, Kotler MN: Clinical value and limitations of echocardiography. Its use in the study of patients with infectious endocarditis. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1022-1027.
 218. Andy JJ, Sheikh MU, Ali N, Barnes BO, Fox LM, Curr CL, Roberts WC. Echocardiographic observations in opiate addicts with active infective endocarditis. Frequency of involvement of the various valves and comparison of echocardiographic features of right and left-sided cardiac valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1977; 40: 17-23.
 219. Sheikh MU, Ali N, Covarrubias E, Fox LM, Morjaria M, Dejo J. Right-sided infective endocarditis. An echocardiographic study. *Am J Med* 1979; 66: 283-287.
 220. Gilbert BW, Haney RS, Crawford F, McClellan J, Gallis HA, Johnson ML, Kisslo JA. Two-dimensional echocardiographic assesment of vegetative endocarditis. *Circulation* 1977; 55: 346-353.

-
221. Wann LS, Hallam CC, Dillon JC, Wyman AE, Feigenbaum H. Comparison of M-mode and cross-sectional echocardiography in infective endocarditis. *Circulation* 1979; 60: 728-733.
 222. Aguado JM, González-Vilches F, Martín-Durán R, Arjona R, Vazquez de Prada JA. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and diagnostic accuracy of two-dimensional echocardiography. *Chest* 1993; 104: 88-93.
 223. Berger M, Gallerstein PE, Benhuri P, Balla R, Goldberg E. Evaluation of aortic valve endocarditis by two-dimensional echocardiography. *Chest* 1981; 80: 61-67.
 224. Wong D, Chandraratna PAN, Wishnow RM, Dusitnanond V, Nimalasuriya A. Clinical implications of large vegetations in infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1874-1877.
 225. Berger M, Delfin LA, Jelveh M, Goldberg E. Two-dimensional echocardiographic findings in right sided endocarditis. *Circulation* 1980; 61: 855-861.
 226. Gussenhoven WJ, Van Herwerden LA, Roelandt J, Bos E, De Jong N. Detailed analysis of aortic valve endocarditis: comparison of precordial, esophageal and epicardial two-dimensional echocardiography with surgical findings. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 209-211.
 227. Gussenhoven EJ, Taams MA, Roelandt JRT, Ligtvoed KM, Mc Ghie J, Van Herwerden LA. Transesophageal two-dimensional echocardiography: its role in solving clinical problems. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 975-979.
 228. Karalis DG, Chandrasekaran K, Wahl JM, Ross J, Mintz

- GS. Transesophageal echocardiographic recognition of mitral valve abnormalities associated with aortic valve endocarditis. *Am Heart J* 1990; 119: 1209-1211.
229. Schwinger ME, Tunick PA, Freedberg RS, Kronzon I. Vegetations on endocardial surfaces struck by regurgitant jets: diagnosis by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1990; 119: 1211-1214.
230. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 391-397.
231. Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne III F. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992; 123: 774-781.
232. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross Jr JJ, Applegate PM, Jutzy KR, Mintz GS, Chandrasekaran K. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1990; 86: 353-362.
233. Shenoy MS, Chandrasekaran K. Mitral and tricuspid annular endocarditis. *Chest* 1992; 101: 1.723-1.733.
234. Omoto R, Yojote Y, Takamoto S, et al. The development of real-time two-dimensional Doppler echocardiography and its clinical significance in acquired valvular regurgitation *Jpn Heart J* 1984; 25: 325-331.
235. Croft CH, Wwodward W, Elliott A, Commerford PJ, Barnard CN, Beck W. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native endocarditis. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1650-1655.

-
236. Melvin ET, Berger M, Lutzer LG, Goldberg E, Mildvan D. Noninvasive methods for detection of valve vegetations in infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1981; 47: 271-278.
237. Sprecker DL, Adamick R, Adams D, Kisslo J. *In vitro* color flow, pulsed and continuous wave Doppler ultrasound masking of flow by prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1306-1310.
238. Fisher EA, Estioko MR, Stern EH, Goldman ME. Left ventricular to left atrial communication secondary to a paraortic valve ring abscess: color flow Doppler documentation. *J AM Coll Cardiol* 1987; 10: 222-224.
239. Reid CL, McKay C, Kawanishi DT, Edwards C, Rahimtoola SH, Chadraratna PAN. False aneurysm of mitral-aortic intervalvular fibrosa: diagnosis by 2-dimensional contrast echocardiography at cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1801-1802.
240. Cooper MJ, Silverman NH, Huey E. Group A β -hemolytic streptococcal endocarditis precipitating rupture of sinus of Valsalva aneurysm: evaluation by two-dimensional, Doppler, and contrast echocardiography. *Am Heart J* 1988; 115: 1132-1134.
241. Mills J, Abbot J, Utley JR, Ryan C. Role of cardiac catheterization in infective endocarditis. *Chest* 1977; 72: 576-582.
242. Welton DE, Young JB, Raizner AE, Ishimori T, Adyanthaya A, Mattox KL, Chahine RA, Miller RR. Value and safety of cardiac catheterization during active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1306-1310.

-
243. Wiseman J, Rouleau J, Rigo P, Strauss HW, Pitt B. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of bacterial endocarditis. *Radiology* 1976; 120: 135-138.
 244. Becker W, Borst U, Maish B, Epping J, Borner W, Kochsiek K. ¹¹¹In-labelled granulocytes in inflammatory heart diseases. *Eur Heart J* 1978; 8 (Suppl J): 307-310.
 245. Spies SM, Meyers SN, Barresi V, Grais IM, De Boer A. A case of myocardial abscess evaluated by radionuclide techniques: case report. *J Nucl Med* 1977; 18: 1089-1090.
 246. Miller SW, Palmer EL, Dinsmore RE, Brady TJ. Gallium-67 and magnetic resonance imaging in aortic root abscess. *J Nucl Med* 1987; 28: 1.616-1.619.
 247. Oates E, Sarno RC. Detection of a prosthetic aortic valvular abscess with Indium-111-labelled leukocytes. *Chest* 1988; 94: 872-874.
 248. Jeang MK, Fuentes F, Gately A, Byrnes J, Lewis M. Aortic root abscess: initial experience using magnetic resonance imaging. *Chest* 1986; 89: 613-615.
 249. Akins EW, Limacher M, Slone RM, Hill JA. Evaluation of an aortic annular pseudoaneurysm by MRI: comparison with echocardiography, angiography and surgery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1987; 10: 188-193.
 250. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, Lowy FD. Persistent fever in association with infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 983-990.
 251. Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ. Duration of fever during treatment of infective endocarditis.

- Medicine 1992; 71: 52-57.
252. Wilson WR, Gilbert DN, Bisno AL, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (Suppl 1): S89-S95.
253. Bayer AS, Ward JI, Gintzon LE, Shapiro SM. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 211-219.
254. Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1.215-1.217.
255. Craig WA. Post-antibiotic effects in experimental infection models: relationship to in-vitro phenomena and to treatment of infections in man. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl D): 149-158.
256. Fantin B, Ebert S, Leggett J, Vogelmann B, Craig WA. Factors affecting duration of in-vivo postantibiotic effect for aminoglycosides against Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 829-836.
257. Eagle H, Fleishman R, Musselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin: Importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. *Am J Med* 1950; 9: 280-299
258. Eagle H, Fleishman R, Levy M. Continuous versus discontinuous therapy with penicillin: Effect of interval between injections on therapeutic efficacy. *N Engl J Med* 1953; 248: 482-488.
259. Carrizosa J, Kaye D. Antibiotic concentrations in serum, subacute bacterial endocarditis and results of

- therapy of streptococcal endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 479-483
260. Gengo FM, Mannion TW, Nightingale CH, Schentag JJ. Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics of methicillin in curative treatment of experimental endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 619-631.
261. Cremieux AC, Carbon C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic requirements for antibiotic therapy of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2069-2074.
262. Lavoie GM, Bergeron MG. Influence of four modes of administration on penetration of aztreonam, cefuroxime and ampicillin into interstitial fluid and fibrin clots and on in vivo efficacy against *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 404-412.
263. Barza M, Brush J, Bergeron MG, Weinstein L. Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. III. Intermittent vs continuous infusion and the effect of probenecid. *J Infect Dis* 1974; 129: 73-78.
264. Barza M, Weinstein L. Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. I. Comparison of penetration of ampicillin into fibrin clots, abscesses and "interstitial fluid". *J Infect Dis* 1974; 129: 59-65.
265. Contrepois A, Vallois JM, Garaud JJ, Pangon B, Mohler J, Meulemans A, Carbon C. Kinetics and bactericidal effect of gentamicin and latamoxef (moxalactam) in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 227-237.

-
266. Gengo FM, Schentag JJ. Rate of methicillin penetration into normal heart valves and experimental endocarditis lesions. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 456-459.
267. McColm AA, Ryan DM. Penetration of β -lactam antibiotics into cardiac vegetations, aorta, and heart muscle in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis: comparison of ceftazidime, cefuroxime and methicillin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 349-358.
268. Joly V, Pangon B, Vallois JM, Abel L, Brion N, Buré A, Chau NP, Contrepois A, Carbon C. Value of antibiotic levels in serum and cardiac vegetations for predicting antibacterial effect of ceftriaxone in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1632-1639.
269. Bayer AS, Norman DC, Kim KS. Characterization of impermeability variants of *Pseudomonas aeruginosa* isolated during unsuccessful therapy of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 70-75.
270. Cremieux AC, Mazieree B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocardalo JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989; 159: 938-944.
271. Durack DT, Beeson P. Experimental bacterial endocarditis, II: Survival of bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 50-53.
272. Cates JE, Christie RV. Subacute bacterial endocarditis. *Quat J Med* 1951; 20: 93-130.

-
273. Christie RV. Subacute bacterial endocarditis. Br Med J 1953; 2: 438-439
274. Hamburger M, Stein L. *Streptococcus viridans* subacute bacterial endocarditis: two week treatment schedule with penicillin. JAMA 1952; 149: 542-545.
275. Sande MA, Johnson ML. Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1975; 131: 365-375.
276. Sande ME, Courtney KB. Nafcilin-gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1976; 88: 118-124.
277. Sande MA, Irvin RG. Penicillin-aminoglycoside synergy in experimental *Streptococcus viridans* endocarditis. J Infect Dis 1974; 129: 572-576.
278. Wilson WR, Zak O, Sande MA. Penicillin therapy for treatment of experimental endocarditis caused by viridans streptococci in animals. J Infect Dis 1985; 151: 1028-1033.
279. Korzeniowsky O, Sande MA. The national collaborative endocarditis study group: combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. Ann Intern Med 1982; 97: 496-503.
280. Sheld WM. Therapy of Streptococcal endocarditis: correlation of animal models and clinical studies. J Antimicrob Chemother 1987; 13 (suppl 2) S160-3.
281. Archer G, Fekety FR. Experimental endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. II. Therapy with carbenicillin

- and gentamicin. *J Infect Dis* 1977; 136: 327-335.
282. Calandra T, Glauser MP. Immunocompromised animal models for the study of antibiotic combinations. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 5C): 45-52.
283. Fantin B, Pangon B, Potel G, Vallois JM, Caron F, Buré A. Ceftriaxone-netilmicin combination in single-daily-dose treatment of experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 767-770.
284. Kobasa WD, Kaye D. Aztreonam, cefoperazone and gentamicin in the treatment of experimental *Enterobacter aerogenes* endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 321-324.
285. Levison ME, Kobasa WD. Mezlocillin and ticarcillin alone and combined with gentamicin in the treatment of experimental *Enterobacter aerogenes* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 683-686.
286. Wilson WR. Antimicrobial therapy of streptococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl A): 147-159.
287. Karchmer AW. Antibiotic therapy of nonenterococcal streptococcal and staphylococcal endocarditis: current regimens and some future considerations. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl C): 91-103.
288. Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, Kaplan EL, Kerchmer AW, Kaye D, Rahimtoola SH, Sande MA, Sanford JP, Watanakunakorn C, Wilson WR. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and staphylococci. *JAMA* 1989; 261: 1471-1477.

-
289. Guntheroth WG, Cammarano AA, Kirby WM. Home treatment of infective endocarditis with oral amoxicillin. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1231-1232.
290. Stambouliau D, Bonvehi P, Arevalo C, Bologna R, Casseti I, Scilingo V, Efron E. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to Penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl 2): S160-S163.
291. Francioli P, Etienne J, Hoigné R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. *JAMA* 1992; 267: 264-267.
292. Horodniceau T, Buu-Hoi A, Delbos F, Bieth G. High-level aminoglycoside resistance in group A, B, G, D (*Streptococcus bovis*) and viridans streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 176-179.
293. Farber BF, Eliopoulos GM, Ward JI, Ruoff K, Moellering RC Jr. Resistance to penicillin-streptomycin synergy among clinical isolates of viridans streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 871-875.
294. Farber BF, Eliopoulos GM, Ward JI, Ruoff K, Moellering RC Jr. Multiply resistant viridans streptococci susceptibility to β -lactam antibiotics and comparison of penicillin-binding proteins patterns. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 702-705.
295. Wilson WO, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 1984; 100: 816-823.
296. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic

- resistance in pneumococci. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 367-377.
297. Liñares J, Pallarés R, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Gudiol F, Viladrich PF, Martín R. Trends in antimicrobial resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992; 15: 99-105.
298. Jacobs MR. Treatment and diagnosis of infections caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 119-127.
299. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 171-196.
300. DiNubile MJ. Treatment of endocarditis caused by relatively resistant nonenterococcal streptococci: is penicillin enough?. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 112-117.
301. Carey RB, Brause BD, Roberts RB. Antimicrobial therapy of vitamin B₆-dependents streptococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 1977; 87: 150-154.
302. Hertzlein J, Ryan JL, Mangi RJ, Greco TP, Andriole VT. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *Am J Med* 1994; 76: 186-191.
303. Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Therapy of enterococcal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 118-126.
304. Horodniceau T, Bougueleret L, El-Solh N, Bieth G, Delbos F. High-level, plasmid-borne resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis* subsp *zymogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 16: 686-689.

-
305. Zervos MJ, Dembiski S, Mikesell T, Shaberg DR. High-level resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis*: risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection. *J Infect Dis* 1986; 153: 1075-1082.
306. Zervos MJ, Kauffman CA, Therasse PM, Bergman AG, Mikesell TS, Shaberg DR. Nosocomial infection by gentamycin-resistant *Streptococcus faecalis*: an epidemiologic study. *Ann Intern Med* 1987; 106: 687-691.
307. Zervos MJ, Terpenning MS, Schaberg DR, Therasse PM, Medendorp SV, Kauffman CA. High-level aminoglycoside-resistant enterococci: colonization of nursing home and acute care hospital patients. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1591-1594.
308. Mederski-Samoraj BD, Murray BE. High-level resistance to gentamicin in clinical isolates of enterococci. *J Infect Dis* 1984; 147: 751-757.
309. Murray BE, Tsa J, Panida J. Enterococci from Bangkok, Thailand, with high-level resistance to currently available aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 799-802.
310. Courvalin P, Carlier C, Collatz E. Plasmid-mediated resistance to aminocyclitol antibiotics in group D streptococci. *J Bacteriol* 1980; 143: 541-551.
311. Chen HY, Williams JD. Transferable resistance and aminoglycoside-modifying enzymes in enterococci. *J Med Microb* 1985; 20: 187-196.
312. Moellering RC Jr, Korzeniowski OM, Sande MA, Weners-ten CB. Species-specific resistance to antimicrobial synergism in *Streptococcus faecium* and *Streptococcus*

- faecalis*. J Infect Dis 1979; 140: 203-208.
313. Bush LM, Boscia JA, Kaye D. Daptomycin (LY 146032) treatment of experimental enterococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1988; 30: 725-728.
314. Hindes RG, Willey SH, Eliopoulos GM, Rice LB, Eliopoulos CT, Murray BE, Moellering Jr RC. Treatment of experimental endocarditis caused by a β -lactamase-produce strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1019-1022.
315. Fernández-Guerrero M, Rouse MS, Henry NK, Geraci JE, Wilson WR. *In vitro* and *in vivo* activity of ciprofloxacin against enterococci isolated from patients with infective endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 430-433.
316. Thauvin C, Eliopoulos GM, Willey S, Wennersten C, Moellering Jr RC. Continuous-infusion ampicillin therapy of enterococcal endocarditis in rats. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 139-143.
317. Fernández-Guerrero NL, Barros C, Rodríguez-Tudela JL. Aortic endocarditis caused by gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. Eur J Clin Microb 1988; 7: 525-527.
318. Murray BE, Mederski B. Transferable beta-lactamase. A new mechanism for in-vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. J Clin Invest 1983; 72: 1168-1171.
319. Patterson JE, Masecar BL, Zervos MJ. Characterization and comparison of two penicillinase-producing strains of *Streptococcus (enterococcus) faecalis*. Antimicrob

- Agents Chemother 1987; 31: 430-433.
320. Ingerman I, Pitsakis PG, Rosemberg A, Trexler-Hessen M, Abrutyn E, Murray BE, Levison ME. β -Lactamase production in experimental endocarditis due to aminoglycoside-resistant *Streptococcus faecalis*. J Infect Dis 1987;155: 1126-1232.
321. Ramos MC, Grayson ML, Eliopoulos GM, Bayer AS. Comparison of daptomycin, vancomycin and ampicillin-gentamicin for treatment of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1.864-1.869.
322. Yao JDC, Thauvin-Eliopoulos C, Eliopoulos GM, Moellering Jr RC. Efficacy of teicoplanin in two dosage regimens for experimental endocarditis caused by a β -lactamase-producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 827-830.
323. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. Lancet 1988; 1: 57-58.
324. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319: 157-161.
325. Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Saleh-Mghir A, Lemeland JF, Carbon C. Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2611-2616.
326. Caron F, Lemeland JF, Humbert G, Klare I, Gutmann L.

- Triple combination penicillin-vancomycin-gentamicin for experimental endocarditis caused by a highly penicillin - and glycopeptide - resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *J Infect Dis* 1993; 168: 681-686.
327. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 6B): 116-127.
328. Eykyn SJ. The treatment of staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl A): 161-167.
329. Ishida K, Guze PA, Kalmanson GM, Albrandt K, Guze LB. Variables in demonstrating methicillin tolerance in *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 688-690.
330. Bradley HE, Weldy PL, Hodes DS. Tolerance in *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1979; i: 150.
331. Goldman PL, Petersdorf RG. Significance of methicillin tolerance in experiemntal staphylococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 802-806.
332. Voorn GP, Thompson J, Goessens WHF, Schmal-Bauer W, Broeders PHM, Michel MF. Role of tolerance in cloxacillin treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Infect Dis* 1990; 163: 640-643.
333. Denny AE, Peterson LR, Gerding DN, Hall WH. Serious staphylococcal infections with strains tolerant to bactericidal antibiotics. *Arch Intern Med* 1970; 139: 1026-1031.
334. Rajashekaraiiah KR, Rice T, Rao VS, Marsh D, Ramakrishna B, Kallick CA. Clinical significance of tolerant strains of *Staphylococcus aureus* in patients

- with endocarditis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 760-801.
335. Watanakunakorn C, Baird IM. Pronostic factors in *Staphylococcus aureus* endocarditis and results of therapy with a penicillin and gentamicin. *Am J Med Sci* 1977; 273: 133-139.
336. Abrams B, Sklaver A, Hoffman T, Greenman R. Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. *Ann Intern Med* 1979; 90: 789-791.
337. Faville RJ, Zaske DE, Kaplan EL, Crossley K, Sabath LD, Quie PG. *Staphylococcus aureus* endocarditis: combined therapy with vancomycin and rifampicin. *JAMA* 1978; 249: 1963-1965.
338. Gopal V, Bisno AL, Silverblatt FJ. Failure of vancomycin treatment in *Staphylococcus aureus* endocarditis: *in vivo* and *in vitro* observations. *JAMA* 1976; 236: 1604-1606.
339. Myers JP, Linneman CC Jr. Bacteriemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1982; 145: 532-536.
340. Levine DP, Cushing RD, Jui J, Brown WJ. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the detroit Medical Center. *Ann Intern Med* 1982; 97: 330-338.
341. Chambers HF, Hackbarth CJ, Drake TA, Rusnak MG, Sande MA. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbits: expression of resistance to β -lactam antibiotics *in vivo* and *in vitro*. *J Infect Dis* 1984; 149: 894-903.

-
342. Craven DE, Kollish NR, Hsieh CR, Connolly MG Jr, McCabe WR. Vancomycin treatment of bacteriemia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with β -lactam antibiotic treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1983; 147: 137-143.
343. Contrepois A, Joly V, Abel L, Pangon B, Vallois JM, Carbon C. The pharmacokinetics and extravascular diffusion of teicoplanin in rabbits and comparative efficacy with vancomycin in an experimental endocarditis model. J Antimicrob Chemoth 1988; 21: 621-631.
344. Tuazon CU and Washburn D. Teicoplanin and rifampicin singly and in combination in the treatment of experimental *Staphylococcus epidermidis* endocarditis in the rabbit model. J Antimicrob Chemother 1987; 20: 233-237.
345. Chambers HF and Sande MA. Teicoplanin versus nafcillin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agent Chemother 1984; 26: 61-64.
346. Calain P, Krause KH, Vaudaux P, Auckenthaler R, Leew D, Waldvogel F, Hirshel B. Early termination of a prospective randomized trial comparing teicoplanin and flucloxacillin for treating severe staphylococcal infections. J Infect Dis 1987; 155: 187-191.
347. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC and the Infectious Diseases Consortium of Oregon. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infections. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 79-87.

-
348. Leport C, Perronne C, Massip P, Canton P, Leclercq P, Bernard E, Lutun P, Garaud JJ, Vilde JL. Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by Gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agent Chemother* 1989; 33: 871-876.
349. Martino P, Venditti M, Micozzi A, Brandimarti C, Gentile G, Santini C, Serra P. Teicoplanin in the treatment of Gram-positive bacterial endocarditis. *Antimicrob Agent Chemother* 1989; 33: 1329-1334.
350. Lewis P, Garaud JJ, Parenti F. A multicentre open clinical trial of teicoplanin in infections caused by Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (suppl A): 61-67.
351. Dureux JB, Canton P, Chavanet P, Chippaux C, Dupeyron JP, Estavoyer JM et al. Teicoplanine et infections à cocci à Gram positif. résultats d'une étude multicentrique sur soixante-six observations. *Path Biol* 1987; 5: 511-515.
352. Davey PG and Williams AH. Teicoplanin monotherapy of serious infections caused by Gram-positive bacteria: a re-evaluation of patients with endocarditis or *Staphylococcus aureus* bacteraemia from a European open trial. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 43-50.
353. Bibler MR, Frame PT, Hagler DN, Bode RB, Staneck JL, Thamlikitkul V, Harris JE, Haregewoin A, Bullock WE Jr. Clinical evaluation of efficacy, pharmacokinetics, and safety of teicoplanin for serious Gram-positive infections. *Antimicrob Agent Chemother* 1987; 31: 207-212.
354. Williams AH, Gúneberg RN, Webster A, Ridgway GL. Teicoplanin in the treatment of infection caused by

-
- Gram-positive organism. *J Hosp Infect* 1986; 7 (suppl A): 101-103.
355. Miller MH, Wexler MA, Steigbigel NH. Single and combination antibiotic therapy of *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis : emergence of gentamicin-resistant mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 336-343.
356. Sande MA, Johnson ML. Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1975; 131: 367-375.
357. Sande MA, Courtney KB. Nafcillin-gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. *J Clin Lab Med* 1976; 88: 118-124.
358. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 6B): 116-127.
359. Traczewski MM, Goldmann DA, Murphy P. *In vitro* activity of rifampicin in combination with oxacillin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 571-576.
360. Watanakunakorn C, Guerrero JC. Interaction between vancomycin and rifampicin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 1089-1091.
361. Bayer AS, Lam K. Efficacy of vancomycin plus rifampicin in experimental aortic-valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: *in vitro-in vivo* correlations. *J Infect Dis* 1985; 151: 157-165.
362. Zak O, Sheld WM, Sande MA. Rifampicin in experiental

- endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits. Rev Infect Dis 1983; 5 (suppl 3): S481-S490.
363. Massanari RM, Donta ST. The efficacy of rifampicin as adjunctive therapy in selected cases of staphylococcal endocarditis. Chest 1978; 73: 371-375.
364. Parker RH, Fossieck BE. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. Ann Intern Med 1980; 93: 832-834.
365. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 1988; 109: 619-624.
366. Espinosa FJ, Valdés M, Martín-Luengo M, Arribas JP, Albadalejo J, Pérez-García A, García-Henarejos J, Martínez-Madrid O, García-Alberola A. Right endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in parenteral drug addicts: evaluation of a combined therapeutic scheme for two weeks versus conventional treatment. Enf Infec Microb Clin 1993; 11: 235-240.
367. Torres-Tortosa M., de Cueto M, Vergara A. Sánchez-Porto A., Pérez-Guzmán E, González-Serrano M., Canueto J and Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la provincia de Cádiz. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 559-564.
368. Small PM and Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. Antimicrob agentes Chemother 1990; 34: 1227-1231.
369. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampicin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann

- Intern Med 1991;115: 674-680.
370. Kaatz GW, Barriere SL, Schaberg DR, Fekety R. Ciprofloxacin versus vancomycin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 527-530.
371. Fernández-Guerrero M. Rouse M, Henry N, Wilson W. Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 747-751.
372. Kaatz GW, Seo SM, Barriere LM, Rybak MJ. Ciprofloxacin and rifampicin, alone and in combination, for therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1.184-1.187.
373. Dworkin RJ, Lee BL, Sande Ma, Chambers HF. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. Lancet 1989; ii: 1071-1073.
374. Trucksis M, Hooper DC, wolfson JS. Emerging resistance to fluorquinolones in staphylococci: an alert. Ann Intern Med 1991; 114: 424-426.
375. Gómez-Jiménez, Ribera E, almirante B, del Valle O, Pahissa a, Martínez-Vazquez JM. Ciprofloxacin resistance and staphylococcal endocarditis. Lancet 1989; ii: 1525-1526.
376. Tebas P, Martínez-Ruiz R, Román F, Mendoza P, Rodríguez-Díaz JC, Daza R, Martínez L. de Letona J. Early resistance to rifampicin and ciprofloxacin in the treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endo-

- carditis. *J Infect Dis* 1991; 163: 204-205.
377. Archer GL. Antimicrobial susceptibility and selection of resistance among *Staphylococcus epidermidis* isolates recovered from patients with infections of indwelling foreign devices. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 353-359.
378. Laverdiere M, Peterson PK, Verhoef J, Williams DN, Sabath LD. *In vitro* activity of cephalosporins against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. *J Infect Dis* 1978; 137: 245-250.
379. Kobasa WD, Kaye KL, Shapiro T, Kaye D. Therapy for experimental endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*. *Rev Infect Dis* 1983; 5: S533-S537.
380. Archer GL, Johnston JL, Vazquez GJ, Haywood HB III. Efficacy of antibiotic combinations including rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: *in vitro* and *in vivo* studies. *Rev Infect Dis* 1983; 5: S538-S541.
381. Lowy FD, Wexlwe MA, Steigbigel NH. Therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* experimental endocarditis. *J Lab Clin Med* 1982; 100: 94-104.
382. Bayer AS, Norman DC. Valve site-specific pathogenetic differences between right-sided and left-sided bacterial endocarditis. *Chest* 1990; 98: 200-205.
383. Komshian SV, Taplan OC, Palutke W, Reyes MP. Characteristics of left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 693-702.
384. Witchitz S, Abergel P, Witchitz J, Wolff, Reigner B,

- Vachon F. Les endocardites infectieuses à bacilles Gram négatif. A propos de 27 observations. Arch Mal Coeur 1982; 9: 989-997.
385. Eliner JJ, Rosenthal MS, Lerner PL, Mc Henry MC. Infective endocarditis caused by slow-growing fastidious Gram negative bacteria. Medicine (Baltimore) 1979; 58: 145-158.
386. Galgiani JN, Busch DF, Brass C, Rumans LW, Mangels JI, Stevens DA. *Bacteroides fragilis* endocarditis, bacteriemia and others infections treated with oral or intravenous metronidazole. Am J Med 1978; 65: 284-289.
387. Felner JM, Powell VR. Anaerobic bacterial endocarditis. N Engl J Med 1970; 283: 1.188-1.192.
388. Walsh TJ, Pizzo A. Treatment of systemic fungal infections: recent progress and current problems. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 460-475.
389. Ellis ME, Smith CC, Moffat MA. Chronic or fatal Q-fever infection: a review of 16 patients seen in North-East Scotland (1967-80). Q J Med 1983; 52: 54-66.
390. Turk WP, Howitt G, Turnberg LA, Fox H, Longson MB, Matthews MB, Das Gupta R. Chronic Q fever. Q J Med 1976; 45: 193-217.
391. Wilson HG, Neilson GH, Galea EG, Stafford G, O'Brien MF. Q fever endocarditis in Queensland. Circulation 1976; 53: 680-684.
392. Raoult D, Draconcourt M, Vestris G. Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. antimicrobiol

- croob Agents Chemother 1991; 33: 621-623.
393. Turk WP, Matthews. Rickettsial endocarditis. Br Med J 1969; 1: 185-186
394. Varma MP, Adgey AA, Connolly JH 1980. Chronic Q fever endocarditis. Br Heart J. 1980; 43: 695-699
395. Raoult D, Yeaman MR, Baca O. Susceptibility of Rickettsia and *Coxiella burnetii* to quinolones. Rev Infect Dis 1989; 11: S986
396. Yeaman MR, Mitscher LA, Baca OG. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to antibiotics, including several quinolones. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1079-1084.
397. Raoult D, Bres P, Drancourt M, Vestris G. In vitro susceptibilities of *Coxiella burnetii*, *Rickettsia rickettsii* and *rickettsia conorii* to the fluorquinolone sparfloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 88-91.
398. Maurin MA, Benoliel AM, Bongrand P, Raoult D. Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. J Infect Dis 1991; 166: 1097-1102.
399. Raoult D. Treatment of Q fever. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1733-1736
400. Morris A, Guild I. Endocarditis due to *Corynebacterium pseudodiphthericum*: five case reports, review and antibiotic susceptibilities of nine strains. Clin Infect Dis 1991; 13: 887-892.
401. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Le Clerc JL,

-
- Zech F, Thys JP. Brucella endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 740-744.
402. Pesanti EL, Smith IM. Infective endocarditis with negative blood cultures. An analysis of 52 cases. *Am J Med* 1979; 66: 43-50.
403. Douglas A, Moore-Gillon J, Eykyn S. fever during treatment of infective endocarditis. *Lancet* 1986; i: 1341-1343.
404. Weinstein MP, Stratton CW, Ackely A, Hawley HB, Robinson PA, Fisher BD, Alcid DV, Stephens DS, Reller LB. Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a prognostic indicator in infective endocarditis. *Am J Med* 1985; 78: 262-269.
405. Stratton CW. The role of the microbiology laboratory in the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (sup A): 41-49.
406. Coleman DL, Horwitz RI, Andriole VT. Association between serum inhibitory and bactericidal concentrations and therapeutic outcome in bacterial endocarditis. *Am J Med* 1982; 73: 260-267.
407. Weinstein L. Life-threatening complications of infective endocarditis and their management. *Arch Intern Med* 1986; 146: 953-957.
408. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurological complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 329-343.
409. Karchmer AW, Dismukes WE, Buckley MJ, Austen WG. Late

- prosthetic valve endocarditis: clinical features influencing therapy. *Am J Med* 1978; 64: 199-206.
410. Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, Thompson RL, Spitell JA, Washington JA, Giuliani ER. Anticoagulant treatment and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1978; 57: 1004-1007.
411. Leport C, Vilde JL, Bricaire F, Cohen A, Pagnon B, Gaudebout C, Valere PE. Fifty cases of late prosthetic valve endocarditis: improvement in prognosis over a 15 year period. *Br Heart J* 1987; 58: 66-71.
412. Naggar CZ, Forgacs P. Infective endocarditis: a challenging disease. *Medical Clinics of North America* 1986; 70: 1279-1294.
413. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurological complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989; 39: 173-178.
414. Venger BH, Aldama AE. Mycotic vasculitis with repeated intracranial aneurysmal hemorrhage. *J Neurosurg* 1988; 69: 775-779.
415. Bamford J, Hodges J, Warlow C. Late rupture of a mycotic aneurysm after cure of bacterial endocarditis. *J Neurol* 1986; 233: 51-53.
416. Taha TH, Durrant SS, Mazeika PK, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. Aspirin to prevent growth of vegetations and cerebral emboli in infective endocarditis. *J Intern Med* 1992; 231: 543-546.
417. Yeh TJ, Hall D, Ellison RG. Surgical treatment of aortic valve perforation due to bacterial endocardi-

-
- tis. *Am Surg* 1964; 30: 766-769.
418. Kay JH, Bernstein S, Feinstein D, Biddle M. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open-heart surgery. *N Engl J Med* 1961; 264: 907-910.
419. Wallace AG, Young WG, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation* 1965; 31: 450-453.
420. Parrot JC, Hill JD, Keith WJ, Gerbode F. The surgical management of bacterial endocarditis: a review. *Ann Surg* 1976; 183: 289-292.
421. Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, Dismukes WE. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation* 1978; 58: 589-597.
422. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA, Jaumin PM, Geraci JE. Cardiac valve replacement in congestive heart failure due to infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 223-226.
423. Manhas DR, Mohri H, Hessel EA II, Merendino KA. Experience with surgical management of primary infective endocarditis: a collected review of 139 patients. *Am Heart J* 1972; 84: 738-747.
424. D'Agostino RS, Miller DC, Sinson EB, Mitchell RS, Oyer PE, Jamieson SW, Baldwin JC, Shumway NE. Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines operative outcome?. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 429-438.
425. Kimose HH, Lund O, Kromann-Hansen O. Risk factors for early and late outcome after surgical treatment of native infective endocarditis. *Scand J Thor Cardiovasc*

- 1989; 24: 111-120.
426. David TE, Bos J, Christakis GT, Brofman PR, Wong D, Feindel CM. Heart valve operations in patients with active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 701-705.
427. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 706-713.
428. Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C, Teeger S, Essop R, Skoularigis J, Cronje S, Sareli P. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 663-667.
429. Al Jubair K, Al Fagih MR, Ashmeg A, Belhaj M, Sawyer W. Cardiac operations during active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 487-490.
430. Larbalestier RI, Kincha NM, Aranki SF, Couper GS, Collins JJ, Cohn LH. Acute bacterial endocarditis. Optimizing surgical results. *Circulation* 1992; 86 (suppl II): 68-74.
431. Croft CH, Woodward W, Elliott A, Commerford PJ, Barnard CN, Beck W. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1650-1655.
432. Karalis DG, Bumberg EA, Vilard JF, Covalsky VA, Wahl JM, Chandrasekaran K, Mintz GS. Pronostic significance of valvular regurgitation in patients with infective endocarditis. *Am J Med* 1991; 90: 193-197.
433. Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Holzam R,

-
- Rahal LL Jr. Fungal endocarditis. analysis of 24 cases and review of literature. *Medicine* 1975; 54: 331-343.
434. Walsh T, Hutchins G, Bulkley B, Mendelsohn G. Fungal infections of the heart: analysis of 51 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1980; 45: 357-366.
435. Martin E, Pancoast SJ, Neu HC. *Candida parapsilosis* endocarditis: medical and surgical cure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 870-871.
436. Utley JR, Mills J, Roe BB. The role of valve replacement in the treatment of fungal endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 255-258.
437. Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Rahal JJ. Tissue penetration of amphotericin B in *Candida* endocarditis. *Chest* 1974; 66: 376-377.
438. Grehl TM, Cohn LH, Angell WW. Management of *Candida* endocarditis. *J Thorac Cardiovac Surg* 1972; 63: 118-120.
439. Gladstone JL, Friedman SA, Cerruti MM, Jomain SL. Treatment of *Candida* endocarditis and arteritis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 835-838.
440. Paneth M: Native and prosthetic valve endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 30: 362-364.
441. Masur H, Johnson WD. Prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 31-37.
442. Santinga JT, Kursh M, Fekety R. Factors affecting survival in prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1984; 85: 471-475.

-
443. Nelson RJ, Harley DP, French WJ, Bayer AS. Favorable ten-year experience with valve procedures for active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 493-502.
444. Symbas PN, Vlasis SE, Zacharopoulos L, Lutz JF. Acute endocarditis: surgical treatment of aortic regurgitation and aortico left ventricular discontinuity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 291-296.
445. Abe T, Sugiki K, Komatsu S. Successful surgical treatment of prosthetic valve endocarditis and aortic root abscesses. *Chest* 1984; 85: 832-834.
446. Reitz BA, Stinson EB, Watson DC, Baumgartner WA, Jamieson SW. translocation of the aortic valve for prodthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc surg* 1981; 81: 212-218.
447. Danielson GR, Titus JL, DuShane JW. Succesful treatment of aortic valve endocarditis and aortic root abscesses by insertion of prosthetic valve in the ascending aorta and placement of bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 67: 443-449.
448. Lau JKH, Robles A, Cherian A, Ross DN. Surgical treatment of prosthetic endocarditis. Aortic root replacement using a homograft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 712-716.
449. Tuna IC, Orszulak TA, Schaff HV, Danielson GK. Results of homograft aortic valve replacement for active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 619-624.
450. Bedi HS, Farnsworth AE. Homograft aortic root replacement for destructive prosthetic endocarditis. *Ann*

- Thorac Surg 1993; 55: 386-388.
451. Stinson EB. Surgical treatment of infective endocarditis. Prog Cardiovasc Dis 1979; 22: 145-168.
452. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA, Jaumin PM, Geraci JE. Valve replacement in patients with active infective endocarditis. Circulation 1978; 58: 585-588.
453. Mesa JM, Larrea J, Oliver JM, Cortina I, Moreno I, Mate I, Sobrino JA. Endocarditis infecciosa. Experiencia médicoquirúrgica en una serie de 137 pacientes. rev Esp Cardiol 1990; 43: 142-152.
454. Murray BE, Karchmer AW, Moellering RC Jr. Diptheroid prosthetic valve endocarditis. A study of clinical features and infecting organism. Am J Med 1980; 69: 838-848.
455. Lewis BS, Agathangelow NE, Colsen PR, Antunes M, Kinsley RH. Cadiac operation during active infective endocarditis. Results of aortic, mitral, and double valve replacement in 94 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84: 579-584.
456. Malquarti V, Saradarian W, Etienne J, Milon H, Delahaye JP. Prognosis of native valve endocarditis: a review of 253 cases. Eur Heart J; 1984; 5 /suppl c): 11-20.
457. Arbulu A, Thoms NW, Chiscano A, Wilson RF. Total tricuspid valvulectomy without replacement in the treatment of *Pseudomonas* endocarditis. Surg Forum 1971; 22: 162-164.
458. Arbulu A, Asfaw I. Tricuspid valvulectomy without

-
- prosthetic replacement. Ten years of clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 684-691.
459. Barbour DJ, Roberts WC. Valve excision only versus valve excision plus replacement for active infective endocarditis involving the tricuspid valve. *Am J Cardiol* 1986; 57: 475-478.
460. Witchiz S, Regnier B, Wolff M, Rouveix E, Laisne MJ. Surgery in active endocarditis. *Eur Heart J* 1984; 5 (suppl c): 87-91.
461. Robbins MJ, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Right heart endocarditis: etiology, diagnosis and a approach to therapy. *Am Heart J* 1986; 11: 128-135.
462. DiNubile M. Surgery for addiction-related valve endocarditis: caveat emptor. *Am J Med* 1987; 82: 811-813.
463. Tornos MP, Permanyer-Miranda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J. Long term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. *Ann Intern Med* 1992; 117: 567-572.
464. Mansur AJ, Grimberg M, Lemos da Luz P, Bellotti G. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2.428-2.432.
465. Durack DT. Current issues in prevention of infective endocarditis. *Am J Med* 1985; 78: 149-156.
466. Kaye D, Abrutyn E. Prevention of bacterial endocarditis: 1991. *Ann Intern Med* 1991; 114: 803-804.
467. The antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: report of a working party of the British Society for

-
- Antimicrobial Chemotherapy. Lancet 1982; 2: 1323-1326.
468. Durack DT. Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and evolution of very early lesions. J Pathol 1975; 115: 81-89.
469. Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. I. Comparison of commonly recommended regimens. J Clin Invest 1973; 52: 592-598.
470. Bender IB, Naidorf IJ, Garvey GJ. Bacterial endocarditis: a consideration for physician and dentist. J Am Dent Assoc 1984; 109: 415-420.
471. Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. J Infect Dis 1990; 161: 281-285.
472. Bernard JP, Francioli P, Glauser MP. Vancomycin prophylaxis of experimental *Streptococcus sanguis*: inhibition of bacterial adherence rather than bacterial killing. J Clin Invest 1981; 68: 113-116.
473. Durack DT, Peterdsdorf RG, Beeson PB. Penicillin prophylaxis of experimental *S. viridans* endocarditis. Trans Assoc Am Physicians 1972; 85: 22-230.
474. Moreillon P, Francioli P, Overholser D, Meylan P, Glauser MP. Mechanisms of successful amoxicillin prophylaxis of experimental endocarditis due to *Streptococcus intermedius*. J Infect Dis 1986; 154: 801-807.
475. Glauser MP, Francioli P. Successful prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis with bacteriostatic antibiotics. J Infect Dis 1982; 146: 806-

810.

476. Francioli P, Moreillon P, Glauser MP. Comparison of single doses of sublethal concentrations of penicillin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15 (suppl A): 297-302.
477. Voorn GP, Kuyvenhoven J, Goessens WHF. Role of tolerance in treatment and prophylaxis of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis with vancomycin, teicoplanin and daptomycin. *Antimicrob Agents and Chemother* 1994; 38: 487-493.
478. Hess J, Dankert J, Durack D. Significance of penicillin tolerance in vivo: prevention of experimental *Streptococcus sanguis* endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 555-564.
479. Shulman ST, Amren DP, Bisno AL, Dajani AS, Durack DT, Garber MA, Kaplan EL, Millard HD, Sanders WE, Schwartz RH, Watanakunakorn C. Prevention of bacterial endocarditis: a statement for health professionals by the Committee on Rheumatic Fever and Infective Endocarditis of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 1984; 70: 1123A-1127A.
480. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteriemia and endocarditis prophylaxis: a review. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 61-77.
481. Baltch AL, Pressman HL, Schaffer C et al. Bacteriemia in patients undergoing oral procedures: study following parenteral antimicrobial prophylaxis as recommended by the American Heart Association 1977. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1084-1088.
482. Khairat O. An effective antibiotic cover for the

- prevention of endocarditis following dental and other post-operative bacteremias. *J Clin Pathol* 1966; 19: 561-566.
483. Schirger A, Martin WJ, Royer RQ, Needham GM. Bacterial invasion of blood after oral surgical procedures. *J Lab Clin Med* 1960; 55: 376-380.
484. Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W, Loogen F. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8 (suppl J): 379-381.
485. Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent ostidental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med* 1990; 88: 131-136.
486. Van der Meer JTM, van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenbourg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135-139.
487. Baskin G. Prosthetic endocarditis after endoscopic variceal sclerotherapy: a failure of antibiotic prophylaxis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 84: 311-312.
488. Durack DT, Kaplan EL, Bisno AL. Apparent failures of endocarditis prophylaxis: anlysis of 52 cases submitted to a national registry. *JAMA* 1983; 250: 2318-2322.
489. Eng RHK, Smith SM, Glodstein EJC, Miyasaki KT, Qyah S-E, Buccini F. Failure of vancomycin prophylaxis and treatment for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 699-700.

-
490. Denning DW, Cassidy M, Dougall A, Hillis WS. Failure of single dose amoxycillin as prophylaxis against endocarditis. *BMJ* 1984; 289: 1.499-1.500.
491. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin Am* 1993; 7: 9-19.
492. Rushton MA. Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth. *Guy's Hosp Rep* 1930; 10: 39-44.
493. Bernstein M. Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth: report of a case. *Ann Intern Med* 1932; 5: 1.138-1.144.
494. Feldman L, Trace IM. Subacute bacterial endocarditis following the removal of teeth or tonsils. *Ann Intern Med* 1938; 11: 2.124-2.132.
495. Weiss H. Relation of portals of entry to subacute bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 1938; 54: 710-719.
496. Harvey WP, Capone MA. Bacterial endocarditis related to cleaning and filling of teeth: with particular reference to the inadequacy of present day knowledge and practice of antibiotic prophylaxis for dental procedures. *Am J Cardiol* 1961; 7: 793-798.
497. Cobe HM. Transitory bacteremia. *Oral Surg* 1954; 7: 609-615.
498. Slavin S, Goldwyn RM. Is there postdefecation bacteremia?. *Arch Surg* 1979; 114: 937-938.
499. Van der Meer JTM, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenbourg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial

- endocarditis in the Netherlands. II. Antecedents procedures and use of prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Br Heart J* 1983; 50: 513-519.
500. Simmonds NA. Recommendations for endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 437-438.
501. Dajani AS, Bisno A, Chung KJ, Durack DT, Freed M, Gerber MA, Karchmer AW, Millard HD, Rahimtoola S, Shulman ST, Watanakunakorn C, Taubert KA. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1990; 264: 2919-2922.
502. Endocarditis Working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. *Lancet* 1990; 335: 88-89.
503. Prevention of bacterial endocarditis. *Med Lett Drug Ther* 1989; 31: 112.
504. Smith RH, Radford DJ, Clark RA, Julian DG. Infective endocarditis: a survey of cases in the South-East Region of Scotland 1969-72. *Thorax* 1976; 31: 373-379.
505. Balows A, Hausler WJ Jr, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. *Manual of Clinical Microbiology*. Fifth edition. American Society for Microbiology; Washington, D.C.; 1991
506. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disc susceptibility test. Fourth edition; Approved Standard NCCLS Document M2-A4. Villanova Pa: NCCLS 1990.
507. CDC. Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus

- infections. MMWR 1986; 35: 334-339.
508. CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36s: 3-16.
509. Carton JA, Asensi V, Maradona JA, Segovia E, Simarro C, Pérez F, arribas JM. Endocarditis infecciosa sobre válvula natural: Perfil epidemiológico y análisis de la mortalidad entre los años 1984 y 1993. Med Clin (Barc) 1995; 104: 493-499.
510. Gatell JM, Sasal M, Miró JM, Mensa J, Zamora L, García J. Endocarditis tricuspídea en los heroinómanos. Med Clin (Barc) 1981; 76: 303-306.
511. Force L, Verdaguer A, García A, Barrufet P, Molina L, Drobnic L. Endocarditis infecciosa en adictos. Presentación de 21 casos. rev Clin Esp 1985; 176: 221-226.
512. Bernal JM, Molina L, González I, Nolla J, Garcés JM, Cerón A. tratamiento medicoquirúrgico de la endocarditis infecciosa en pacientes heroinómanos. Rev Esp Cardiol 1986; 39: 283-288.
513. Camí J, Alvarez F, Monteis J, Caus J, Menoyo E, De Torres S. Heroína: nueva causa de urgencias toxicológicas. Med Clin (Barc) 1984; 82: 1-4.
514. Vergara de Campos A, Pérez Moreno JM, Bichara G, Rodríguez Gómez C, Freire Macías JM, Peña Santamaría L et al. Complicaciones médicas de 182 ingresos de heroinómanos en un hospital general. An Med Interna (Madrid) 1986; supl III: 20.
515. Lahoz C, Mostaza JM, Valencia ME, Fernández J, Michán A, Juárez S. El adicto a drogas por vía parenteral en

- el servicio de urgencias. An Med Interna (Madrid) 1991; 8: 476-480.
516. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Memoria 1989. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo, 1990
517. Miralles R, Soriano JC, Torné J, Soler-Bel J. Endocarditis en heroinómanos: ¿el final de una epidemia? Med Clin (Barc) 1988; 91: 435.
518. Lozano de León F, de Alarcón A, Grilo A, Pachón J. Endocarditis en heroinómanos: ¿el final de una epidemia? Med Clin (Barc) 1989; 92: 556.
519. Lacoste Marín JA. ¿Está cambiando la vía de administración de heroína? Med Clin (Barc) 1992; 99: 517.
520. Torres-Tortosa M, Fernández-Elías M, Ugarte I, Ruiz López de Tejada M. Cambios en la vía de administración de droga en heroinómanos. Rev Clin esp 1993; 193: 344-345.
521. Plan Andaluz sobre Drogas. Informe de situación 1986-1989. Comisionado para la droga. Consejería de Salud y Servicios sociales. Sevilla: Junta de Andalucía, 1990.
522. Kaye D. Changing pattern of infective endocarditis. Am J Med 1985; 78 (suppl 6B): 157-162.
523. Zarco Gutiérrez P, Zarco Montejo J. Epidemiología actual de las enfermedades valvulares. Un nuevo espectro etiológico. Rev Esp Cardiol 1989; 42: 541-550.
524. Pomerance A. Cardiac pathology in the elderly. cardio-

- vasc Clin 1981; 12: 9-54.
525. Clifford CP, Eykyn SJ, Oakley CM. Staphylococcal tricuspid valve endocarditis in patients with structurally normal hearts and no evidence of narcotic abuse. Q J Med 1994; 87: 755-757.
526. Megran DW. Enterococcal endocarditis. Clin Infect Dis 1992; 15: 63-71.
527. Maki DG, Agger WA. Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis, and management. Medicine 1988; 67: 248-269.
528. Fernicola DJ, Roberts WC. Clinicopathologic features of active infective endocarditis isolated to the native mitral valve. Am J Cardiol 1993; 71: 1186-1197.
529. Reyes MP, Palutke WA, Wylin RF, Lerner AM. Pseudomonas endocarditis in the Detroit Medical Center 1969-1972. Medicine (Baltimore) 1973; 52: 173-194.
530. El-Khatib MR, Wilson FM, Lerner AM. Characteristics of bacterial endocarditis in heroin addicts in Detroit. Am J Med Sci 1976; 272: 197-201.
531. Shekar R, Rice TW, Zierdt CH, Kallick CA. Outbreak of endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 among pentazocine and tripeleennamine abusers in Chicago. J Infect Dis 1985; 151: 203-208.
532. Rodríguez Créixems M. Evolución de la resistencia a antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* aislados en hospitales españoles. Enf Inf Microbiol Clin 1992; 10 (supl 10): 24-29.
533. Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acqui-

- red methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982; 97: 325-329.
534. Craven DE, Rixinger AI, Goularte TA, McCabe WR. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia linked to intravenous drug abusers using a "shooting gallery". *Am J Med* 1986; 80: 770-776.
535. Brumfitt W, Hamilton-Miler J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1989; 320: 1188-1196.
536. Thomson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 309-317.
537. Grupo de Trabajo para el Estudio de Estafilococos. Estudio Multicéntrico sobre la prevalencia de estafilococos en España. *Enf Inf Microbiol Clin* 1988; 6: 68-79.
538. Parras F, Rodríguez M, Bouza E, Muñoz P, Cercenado E, Guerrero C. Brote epidémico de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en un hospital general. Informe preliminar. *Enf Inf Microbiol Clin* 1991; 9: 200-207.
539. Pérez Trallero E, García Arenzana J, Ansa A, Paisán L. Unusual multiresistant *Staphylococcus aureus* in a newborn nursery. *Am J Dis Child* 1981; 135: 689-692.
540. Grau J, Plass E, Salvado M, Torrellá ML, Ortiz P, Vivancos J. Epidemia nosocomial de *S. aureus* meticilínresistente. IV Congreso de la SEIMC. Madrid, 6-9 de mayo, 1990 (abstract C 2/6).

-
541. Parras F, Muñoz P, Rodríguez-Creixems M et al. Brote epidémico de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en un hospital general. IV Congreso de la SEIMC, Madrid, 6-9 de mayo, 1990 (abstract C 2/7).
542. Vilalta E, Lumbreras C, Moreno P et al. descripción de una epidemia de infección nosocomial por *Staphylococcus aureus* meticilínresistente (SARM). IV Congreso de la SEIMC. Madrid, 6-9 de mayo, 1990 (abstract C 2/7).
543. Martínez-Martínez L, Pascual A. Producción de *slime* por *Staphylococcus epidermidis*. *Enf Infec y Microb Clin* 1991; 9: 519-522.
544. Chen SCA, Dwyer DE, Sorrell TC. A comparison of hospital and community-acquired infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1449-1452.
545. Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Górgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect* 1995; 20: 16-23.
546. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briançon S, Leport C, Canton P. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 2: 501-506.
547. Cannady PB, Sanford JP. Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *South Med J* 1976; 69: 1420-1424.
548. Maki DG, Goldman DA, Rhame FS: Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med* 1973; 79: 867-887.

-
549. Editorial. Prophylaxis of bacterial endocarditis. Faith, hope, and charitable interpretations. *Lancet* 1976; i: 519-520
550. Petersdorf RG. Antimicrobial prophylaxis of bacterial endocarditis. Prudent caution or bacterial overkill? *Am J Med* 1978; 65: 220-223.
551. Kaplan EL. Bacterial endocarditis prophylaxis: ¿tradition or necessity?. *Am J Cardiol* 1986; 57: 478-479.
552. Kaye D. Prophylaxis for infective endocarditis: an update; *Ann Intern Med* 1986; 104: 419-423.
553. Mc Gowan DA. A dental view of controversies in the prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl A): 105-109.
554. Oakley CM. Controversies in the prophylaxis of infective endocarditis: a cardiological view. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl A): 99-104.
555. Van der Meer JTM, van Wijk W, Thomson J, Valkenburg HA, Michel MF. Awareness of need and actual use of prophylaxis: lack of patient compliance in the prevention of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 187-194.
556. Durack DT, Phil D. Prevention of infective endocarditis. *New Engl J Med* 1995; 332:38-44.
557. Gould IM, Tervitt G, Williams S, Buckingham JK. Avoiding infective endocarditis. *Lancet* 1990; 335: 544
558. Olsson Ra, Romansky MJ. staphylococcal tricuspid endocarditis in heroin addicts. *Ann Intern Med* 1962; 57: 755-762.

-
559. Nolan CM, Beaty HN. *Staphylococcus aureus* bacteremia: current clinical patterns. *Am J Med* 1976; 60: 495-500.
560. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 3^o ed. New York: Churchill Livingstone Inc. 1990; 1489-1510.
561. Yum M, Wheat LJ, Maxwell D, Edwards JL. Immunofluorescent localization of *Staphylococcus aureus* antigen in acute bacterial endocarditis nephritis. *Am J Clin Path* 1978; 70: 832-835.
562. Neugarten J, Gallo GR, Baldwin DS. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Kidney Dis* 1984; 3: 371-379.
563. Perstchuk LP, Wasa BA, Vuletin JC, Brigade DG, Soriano CB, Nicastri AD. Glomerulonephritis due to *Staphylococcus aureus* antigen. *Am J Clin Path* 1976; 65: 301-307.
564. Brecker SJD, Eykin SJ. Q-fever endocarditis twenty-five years on. *Lancet* 1989; ii: 684-685.
565. Raoult D, Piquet PH, Gallais H, de Micco C, Dracomcourt M, Casanova P. *Coxiella burnetii* infection of a vascular prosthesis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1358-1359.
566. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 18-22.
567. DiSesa VJ. Art and science in the management of endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 6-7.

-
568. Smyllie JH, Sutherland GR, Roelandt J. The changing role of echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Intern J Cardiol* 1989; 23: 291-301.
569. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, Otto CM. Infective endocarditis, 1983-1988: Echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1227-1233.
570. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assesment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1191-1199.
571. Ginzton LE, Siegel RJ, Criley JM. Natural history of tricuspid valve endocarditis: a two dimensional echocardiografic study. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1853-1859.
572. Robbins MJ, Frater RWM, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. *Am J Med* 1986; 80: 165-171.
573. Manolis AS, Melita H. Echocardiographic and clinical correlates in drug addicts with infective endocarditis. Implications of vegetation size. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2461-2465.
574. Bayer AS, Blomquist IK, Bello E, Chiu CY, Ward JI, Ginzton LE. Tricuspid valve endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. Correlation of two-dimensional echocardiography with clinical outcome. *Chest* 1988; 93: 247-253.

-
575. O'Brien JT, Geiser EA. Infective endocarditis and echocardiography. *Am Heart J* 1989; 108: 386-394.
576. Buda AJ, rainer JZ, LeMire MS, Bach DS. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986; 112: 1291-1296.
577. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: The prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 14: 635-640.
578. Rubin RH, Moellering RC. Clinical, microbiological and therapeutic aspects of purulent pericarditis. *Am J Med* 1975; 59: 68-78.
579. Stratton JR, Werner JA, Pearlman AS, Janko CL, Kliman S, Jackson MC. Bacteremia and the heart. *Am J Med* 1982; 73: 851-858
580. Marantz PR, Linzer M, feiner CJ, feinstein SA, Kozin AM, Friedland GH: Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. *Ann Intern Med* 1987; 106: 823-828.
581. Samet JH, Shevitz A, Fowle J, Singer DE. Hospitalization decision in febrile intravenous drug users. *Am J Med* 1990; 89: 53-57.
582. Bayer AS, Lam K, Ginzton L, Norman DC, Chiu CY, Ward JI. *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clinical, serologic, and echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 457-462.
583. Von Reyn CF, Arbeit RD. case definitions for infective endocarditis (editorial). *Am J Med* 1994; 96: 220-222.

-
584. Watanakunakorn C, Burket T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 90-102.
585. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and positive- patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 967-970.
586. Arber N, Pras E, Copperman Y, Shapiro J, Meiner V, Lossos IS, Miliatenu A, Hassin D, Pras E, Shai A, Moshkowitz M, Sidi Y. Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 72: 299-305.
587. El Kohen M, Millaire A, Leroy O, Beuscart C, Vanjak D, Sivery B, Senneville E, Ducloux G. Endocardites infectieuses tricuspidiennes sur sonde de stimulation permanente endocavitaires. *Arch Mal Coeur* 1990; 83: 1855-1857.
588. Gil J, Arriero JM, García de Burgos F, Talens M, Sogorb F, Cepeda JM. Embolismo pulmonar séptico, endocarditis bacteriana y marcapaso endocavitario. *Rev Clín Esp* 1991; 188: 246-248.
589. Bluhm G, Julander I, Levander-Lindgren M, Olin C. Septicemia and endocarditis-uncommon but serious complications and connection with permanent cardiac pacing. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 16: 65-70.
590. Choo MH, Holmes DR Jr, Gersh BJ, Maloney JD, Merideth J, Pluth JR, Trusty J. Permanent pacemaker infections. Characterization and management. *Am J Cardiol* 1981; 48: 559-563.

-
591. Corman LC, Levison ME. Sustained bacteremia and transvenous cardiac pacemakers. *JAMA* 1975; 233: 264-266.
592. Morgan G, Ginks W, Siddons H, Leatham A. Septicemia in patients with an endocardial pacemaker. *Am J Cardiol* 1979; 44: 221-224-
593. Jault F, Gandjbakhch I, Chastre JC, Levasseur JP, Bors V, Gibert C, Pavie A, Cabrol C. Prosthetic valve endocarditis with ring abscesses. Surgical management and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1106-1113.
594. Andersson P, dubiel W, Enghoff E, Friman G, Hägg A, Nyström SO, Åberg T. Role of surgery in infective endocarditis. *Acta Med Scand* 1986; 219: 275-282.
595. Yu VL, Fang GD, Keys TF, Harris AA, Gentry LO, Fuchs PC, Wagener MM, Wong ES. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1073-1077.
596. Tobin MJ, Cahill N, Gearty G, Maurer B, Blake S, Daly K. Q-fever endocarditis. *Am J Med* 1982; 72: 396-400.
597. Raoult D, Brouqui P. treatment of Q fever endocarditis by doxycycline and hidroxychloroquine. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 548.
598. Marrie TJ, Cunning J, Durnford P. Reactivation of Q fever following cardiac surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 833-836.
599. Fergusson RJ, shaw TRD, Kitchin AH, Matthews MB, Inglis JM, Peutherer JF. Subclinical Q fever. *Q J Med*

- 1985; 57: 669-676.
600. Valencia ME, Guinea J, Soriano V, Martínez ML, Moreno V, Laguna F, Enríquez A, González-Lahoz J. Estudio de 164 episodios de endocarditis infecciosa en drogadic-tos: comparación entre pacientes VIH positivos y negativos. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 535-539.
601. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 1987; 91: 883-888.
602. Cartón JA, García-Velasco G, Maradona JA, Pérez F, Carcaba V, Arribas JM. Bacteriemia nosocomial en adultos. Epidemiología e identificación de factores modificables en 497 episodios. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 519-524.
603. Parrillo JE. Septic shock in humans: clinical evaluation, pathogenesis and therapeutic approach. En: Shoemaker WC, Thompson WL, Holbrook P, eds. *Textbook of Critical Care* (2ª ed) Filadelfia: Saunders, 1989; 1006-1023.
604. Aranki SF, Santini F, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Kinchla NM, Gildea JS, Collins JJ, Cohn LH. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late mortality. *Circulation* 1994; 90 (part 2): 175-182.
605. McGiffin DC, Galbraith AJ, McLahlan GJ, Stower RE, Wong ML, Stafford EG, Gardner MAH, Pohlner PG, O'Brien MF. Aortic valve infection. Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 511-520.
606. Tak T, Rahimtoola SH, Kumar A, Gamage N, Chandraratna PAN. Value of digital image processing of two-dimen-

sional echocardiograms in differentiating active from chronic vegetations of infective endocarditis. *Circulation* 1988; 78: 116-123.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal Superior de los Doctores en el día de la fecha, para juzgar a Doña Doctora

C. Arstider de Alarcón González

por su tesis: *Eudocimoditis Dificultad: análisis de la etiología, factores pronósticos y tratamiento* 1984-1987

se acordó declarar la tesis *apta cum laude*

Sevilla, 24 de Mayo 1996

El Vocal,

[Signature]

El Vocal,

[Signature]

El Vocal,

El Secretario,

[Signature]
[Signature]

[Signature]

[Signature]