



Documento de consenso sobre el tratamiento y profilaxis de la Endocarditis Infecciosa

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas

Coordinador: Arístides de Alarcón González

Autores: Juan Gálvez Acebal, José María Reguera Iglesias, Josefa Ruiz Morales, José María Lomas Cabezas

Índice general:

1. Introducción
2. Epidemiología
3. Patogenia y Clasificación
 - 3.1. Factores pronósticos
 - 3.2. Tipos de endocarditis infecciosa
4. Síntomas y Signos Clínicos
5. Laboratorio y Pruebas Complementarias
6. Microbiología y Serología
7. Criterios Diagnósticos
8. Tratamiento
 - 8.1. Principios del tratamiento médico
 - 8.2. Tratamiento médico empírico
 - 8.2. Tratamiento médico específico
 - 8.4. Monotorización de los fármacos
 - 8.5. Tratamiento quirúrgico
9. Anticoagulación
10. Manejo de eventos en sistema nervioso central
11. Seguimiento evolutivo
12. Prevención de la endocarditis infecciosa

1. INTRODUCCIÓN

Realizar un documento de “consenso” sobre un tema tan complejo y variado como es la Endocarditis Infecciosa y no “morir en el intento” ha sido casi más complicado que la propia entidad que abordamos aquí. Pocos desafíos hay tan impactantes para el infectólogo como enfrentarse a un paciente con endocarditis, que puede aparecer estable un día y al siguiente haber sufrido una complicación devastadora o sencillamente muerto.

La colaboración multidisciplinar entre cardiólogos, cirujanos cardiovasculares, intensivistas, internistas-infectólogos y microbiólogos se hace imprescindible y aunque se ha avanzado bastante en los últimos años, podemos decir sin temor a equivocarnos que la senda se reparte a partes iguales entre luces y sombras.

En esta guía hemos intentado ser lo más docentes posibles mediante un desarrollo ordenado de los diversos aspectos de la enfermedad, buscando siempre su utilidad en el quehacer diario de nuestro medio.. Aún a riesgo de pecar de extensos hemos intentado abordar la mayoría de los aspectos que preocupan al clínico, buscando siempre la máxima evidencia disponible (**Tablas 1 y 2**). El apartado del tratamiento microbiológico es amplio, pero es obvio que es imposible recoger pautas para todos los microorganismos capaces de producir endocarditis, por lo que nos hemos centrado tan solo en los más usuales. Las pautas recomendadas siguen en general las líneas directoras de otros consensos nacionales o internacionales, pero en estas recomendaciones (y es aquí donde quizás se justifiquen “unas guías más” aparte de las muchas existentes) hemos querido ser más “atrevidos” en algunos aspectos cuando creíamos que había una evidencia sustentadora suficiente, aunque tan solo fuese proveniente de estudios experimentales.

Especial cuidado se ha puesto en el apartado del tratamiento quirúrgico y las complicaciones del manejo, porque tradicionalmente han sido los aspectos más preocupantes para el no avezado en el tratamiento de esta entidad.

Finalmente, los autores agradeceremos en un futuro los comentarios y críticas de todos cuantos “sobrevivan” a leerla y estamos abiertos a todo tipo de sugerencias de cara a mejorar su versión definitiva. Gracias de antemano por vuestro esfuerzo.

Tabla 1. Nivel de evidencia disponible.

Nivel de Evidencia	Evidencia disponible
A	Al menos dos ensayos randomizados sostienen la recomendación
B	Un solo ensayo randomizado y/o un meta-análisis de estudios no randomizados y/o varios estudios no randomizados pero bien diseñados sostienen la recomendación
C	Opiniones de expertos basadas en algunos estudios no diseñados a tal fin y su experiencia clínica

Tabla 2. Fuerza de las recomendaciones según el nivel de evidencia

Fuerza de la recomendación	Definición
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento diagnóstico es beneficioso, útil y efectivo.
Clase II	Evidencias contradictorias y/o divergencia en las opiniones sobre un determinado tratamiento o procedimiento diagnóstico
IIa	La mayor parte de la evidencia y/o opiniones apoyan su uso/eficacia
IIb	Su uso/eficacia no es tan evidente ni hay tanto acuerdo
Clase III	Existe evidencia y en general hay acuerdo en que el procedimiento diagnóstico o el tratamiento no es ni útil ni efectivo e incluso en ocasiones puede ser dañino.

2. EPIDEMIOLOGIA

La endocarditis infecciosa (EI) es un cuadro cuya incidencia se cifra entre 2.4 y 5.9 episodios/100.000 personas-año según las zonas [1-4] y que tampoco supone un importante porcentaje de ingresos en un gran hospital, cifrado en alrededor del 1% [5,6]. Sin embargo, a pesar del claro descenso de la valvulopatía reumática (una de sus enfermedades predisponentes) en el mundo occidental su incidencia parece haber aumentado en los últimos años por diversas razones: endocarditis derecha en ADVP (ahora de nuevo en descenso), mayor número de intervenciones cardíacas, aumento de patología valvular degenerativa en pacientes añosos, mayor número de intervenciones de sustitución valvular, procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos capaces de generar bacteriemia y, posiblemente, una mejora en el diagnóstico precoz debido a pruebas complementarias más exactas y fiables (ecocardiografía transesofágica, técnicas microbiológicas), así como una mayor concienciación de los clínicos sobre su existencia [7]. Sin embargo, su importancia se deriva no tanto por su incidencia como por su alta mortalidad (11-40%, según sus diversos tipos), si no se alcanza con prontitud un diagnóstico y tratamiento correctos [8].

3. PATOGENIA y CLASIFICACIÓN

Producida por la colonización bacteriana secundaria (desde un foco bacteriémico) de agregados trombóticos sobre el endocardio valvular. Se forman así unas estructuras, que asientan fundamentalmente sobre las valvas cardíacas, conocidas como vegetaciones o verrugas, constituidas por un conjunto de células inflamatorias, fibrina, plaquetas y, posteriormente, gérmenes que en un alto inóculo se reproducen dentro esta estructura y pasan luego a sangre originando una bacteriemia continua, destrucción de la válvula por el proceso inflamatorio y fenómenos embólicos a distancia por el desprendimiento de partes de esta estructura friable.

3.1. **FACTORES PREDISPONENTES:** Podemos agruparlos en dos tipos:

- a. Aquellos que favorecen el **flujo sanguíneo turbulento** en cavidades cardiacas [9,10] con el consiguiente depósito de agregados trombóticos sobre zonas de endotelio dañado (endocarditis “ésteril”) y la posterior adherencia (endocarditis “infecciosa”) de ciertos gérmenes con especial “habilidad” en este sentido [11]:
- Lesión cardiaca anterior (reumática, congénita, degenerativa...)
 - Endocarditis previas
 - Prótesis valvular
 - Cirugía cardiaca con implantes
 - Marcapasos, catéter intravascular central.
- b. La aparición de **bacteriemia** que desde un foco lejano colonizará los agregados trombóticos primitivamente estériles [12-17]:
- Adicción a drogas por vía parenteral
 - Manipulaciones de riesgo sobre territorios habitualmente colonizados por gérmenes, que rompen las barreras cutáneas o mucosas poniendo en contacto los gérmenes con el torrente circulatorio: endoscopias digestivas, cirugía genitourinaria, manipulaciones dentales, manipulaciones con catéteres, hemodiálisis...
 - Foco infeccioso extracardiaco (ej: absceso cutáneo)

3. 2. TIPOS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA:

Pueden clasificarse por el lugar donde asientan (corazón derecho o izquierdo), su presentación clínica (aguda, subaguda o crónica) y por el germen que las produce.

Grupo 1.- El izquierda sobre válvula natural (Aórtica o/y mitral)

Según su evolución podemos distinguir:

1.a) El subaguda

Es aquella que presenta más de dos semanas de evolución sin importante deterioro del estado general. La etiología más frecuente de este grupo es: *Streptococcus* del grupo *viridans* (50%), *Streptococcus bovis* (25%), *Enterococcus faecalis* (10%), y *Staphylococcus epidermidis* (2-5%). Su curso es habitualmente silente, con fases en las que no hay fiebre o solo febrícula. El deterioro hemodinámico es muy progresivo y a veces el motivo de ingreso en el hospital no es la fiebre, sino un fenómeno embólico (por ejemplo un AVC isquémico o hemorrágico) ó un fallo cardiaco por incompetencia valvular severa (edema agudo de pulmón). La mortalidad es baja (4-16%) para aquellas producida por *S.viridans* y *S. bovis* [18-23], aunque puede elevarse hasta el 15-25% en aquellos casos producidos por enterococos [24-29] e incluso aún más en aquellas producidas por *S. epidermidis* [30-33]

1.b) El aguda

Es aquella con menos de dos semanas de evolución y rápido deterioro del estado general. La etiología más frecuente es: *Staphylococcus aureus* y bacilos gram negativos si bien estos últimos son mucho menos frecuentes. Afecta especialmente a ADVP, pacientes renales con múltiples manipulaciones (hemodiálisis) y también inmunodeprimidos o pacientes con enfermedad de base severa (cirrosis hepática). Es además una causa cada vez más frecuente de EI de origen nosocomial en pacientes (especialmente los ancianos) sometidos a múltiples manipulaciones y que no siempre muestran una cardiopatía predisponente [4,7,23]. Por todo ello, en las series más recientes, la EI por *S. aureus* es quizá la primera causa de EI sobre válvula nativa en el mundo [34]. Su curso es habitualmente fulminante (mortalidad de hasta el 47%), con signos clínicos derivados de la intensa sepsis (fiebre alta, artromialgias, cefaleas, dolor abdominal, hipotensión mantenida, shock...), fenómenos

embólicos en múltiples territorios (piel, bazo, riñones, SNC) y deterioro importante del estado hemodinámico, lo cual motiva al paciente a acudir rápidamente al hospital.

1.c) El por fiebre Q crónica (7% de las EI izquierdas)

Un subgrupo especial puede considerarse la E.I. por *Coxiella burnetii* (Fiebre Q crónica) que en ocasiones puede tener un periodo de evolución muy prolongado (varios años incluso), lo que, unido al prolongado periodo necesario para su curación, hace que podamos considerarla como una endocarditis "crónica". Los hemocultivos son negativos siempre pues *Coxiella burnetii* solo se reproduce en medios celulares, siendo por tanto fundamental la serología para su diagnóstico o bien técnicas de detección genómica (PCR). La dificultad para su diagnóstico que conllevaba un importante retraso diagnóstico, así como la dificultad para su tratamiento han hecho de ella una entidad de mal pronóstico (mortalidad cercana al 40%), aunque series más recientes han reducido considerablemente esta cifra [35-41].

Grupo 2.- EI derecha

Afecta fundamentalmente a válvula tricúspide (la pulmonar se afecta muy raramente y suele ser en malformaciones congénitas) y ocurre principalmente en ADVP. Su etiología más frecuente es : *S. aureus* (80-90%), *S. epidermidis*, *S. viridans*, *S. pyogenes* , bacilos gram negativos (descritos en brotes en EEUU en adictos que se inyectaban un preparado de anfetaminas y neurolépticos machacado) y *Candida albicans* (en pacientes que diluyen la heroína añadiendo jugo de limón en su preparación). Su curso es agudo, con afectación importante del estado general por la sepsis intensa, pero su pronóstico (salvo en los casos de etiología micótica) es mucho más benigno (mortalidad alrededor del 10%), ya que el deterioro hemodinámico que produce es pequeño y fácilmente controlable [40-44]. Su clínica es fundamentalmente pulmonar (tos, dolor costal pleurítico, expectoración purulenta-hemoptoica y en casos severos disnea), como consecuencia de los numerosos embolismos en este territorio y su pronóstico no viene condicionado por los fenómenos embólicos (salvo en el caso de *C. albicans*) o el fallo cardiaco (el fracaso derecho se controla bien con diuréticos), sino por el desarrollo de shock séptico y/o distress respiratorio, como consecuencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica exacerbado [45,46]. Tras un periodo de alta incidencia en la década de los 80 y primera parte de los 90 en nuestro país que coincidió con una alta prevalencia en el consumo de heroína por vía intravenosa [48,49], su frecuencia ha disminuido considerablemente debido a las medidas empleadas en combatir la adicción parenteral (educación social, programas de deshabituación con metadona, donación de jeringuillas estériles), el miedo al contagio de la infección VIH y el cambio en la ruta de administración (inhalatoria) de los opiáceos [50]

Grupo 3.- EI protésica

Supone el 25-30% de las EI [51] y su frecuencia va en aumento debido al crecimiento de la cirugía de reposición valvular, la longevidad de las poblaciones sometidas a recambio valvular y las cada vez más frecuentes manipulaciones nosocomiales. La frecuencia acumulada estimada de infección de una prótesis cardiaca varía entre el 1 - 1,4% a los 12 meses de la implantación y entre el 3 - 5,7% a los 60 meses [52-57]

Se clasifica en:

3.a) EI protésica precoz

Suele aparecer antes de los 60 días de la intervención según las primeras descripciones [52,54], aunque más modernamente se ha demostrado que puede diferirse hasta en 6 - 12 meses, especialmente los casos debidos a *S. epidermidis*, por lo que suelen incluirse en este grupo las que aparecen hasta los 12 meses después de la cirugía [58-61]. Se asume que su origen es intrahospitalario por contaminación intraoperatoria fundamentalmente y también durante las manipulaciones del postoperatorio inmediato en UCI [62]. Su etiología más frecuente es: *S. epidermidis* (60-80%), *S. aureus*, bacilos gram negativos y hongos (*Candida spp* y *Aspergillus spp* menos frecuentemente). Su clínica puede ser al inicio muy silente, caracterizada por fiebre, a veces de escasa entidad y que puede pasar desapercibida en el postoperatorio de una cirugía cardiaca salvo quizás por una taquicardia mantenida y no explicada (primer signo de insuficiencia cardiaca), virando luego rápidamente a un severo deterioro hemodinámico, como consecuencia de la dehiscencia de la prótesis implantada por la

infección debido a la destrucción del anillo de inserción [63]. Su mortalidad, aún en los mejores centros es muy alta (40-80%) [64-66] aunque un rápido diagnóstico y un tratamiento quirúrgico pronto parecen haber mejorado estas cifras en los últimos años [67-70].

3.b) El protésica tardía

Aparece siempre después de 60 días de la intervención según la clasificación clásica y hoy se tiende a considerarla como aquella que se manifiesta a partir de los 12 meses de la intervención. Su etiología es muy similar a las que originan la EI nativas: *S. viridans* (40%), *S. epidermidis* (30%), *S. aureus* (20%), bacilos gram negativos y hongos. Su curso es bastante más lento que en la EI protésica tardía. Normalmente las vegetaciones asientan sobre las valvas protésicas y son evidentes los datos del malfuncionamiento de la prótesis (aumento del gradiente) antes de producirse la dehiscencia del anillo (insuficiencia valvular), lo cual mejora su pronóstico ya que el deterioro hemodinámico no es tan abrupto y pueden intervenir con más margen de tiempo.

4. SINTOMAS Y SIGNOS CLINICOS:

Se producen por tres motivos:

a) **Estado séptico:** Consecuente a la liberación constante de ingentes cantidades de microorganismos desde la vegetación (conglomerado de fibrina, plaquetas, leucocitos y gérmenes) al torrente circulatorio: fiebre, escalofríos, artromialgias, shock...

b) **Deterioro hemodinámico:** Consecuente a la destrucción de la arquitectura valvular que produce un corazón insuficiente por incompetencia de sus válvulas.

c) Síntomas derivados de las continuas **embolizaciones sépticas** en diversos órganos alejados del endocardio: arterias cerebrales, mesentéricas, esplénicas y renales, pulmonares (en la EI derecha)...

Entre los síntomas y signos que siempre debemos buscar para establecer el diagnóstico destacamos los siguientes:

- **Fiebre mantenida**, sin otro foco que la justifique. Sin embargo, cabe recordar que en las E.I. de curso subagudo o crónico, la fiebre puede ser baja o inconstante.

- **Soplo cardíaco** de aparición nueva o cambiante. Hay que tener en cuenta que en la EI derecha, por asentar sobre una zona de baja presión, las turbulencias son menores y el soplo de insuficiencia (audible en borde paraesternal izquierdo) falta al inicio en más del 70% de pacientes.

- Signos de **fallo cardíaco, pericarditis, trastornos del ritmo o disfunción protésica** (complicaciones intracardiacas).

- **Síntomas respiratorios** especialmente en EI derechas: tos, expectoración hemoptoico-purulenta, dolor pleurítico o disnea.

- **Osteoarticulares:** artritis séptica, osteomielitis (frecuentes si el germen es *S. aureus*).

- **SNC:** meningitis, abscesos, AVC (isquémicos o hemorrágicos), mononeuritis.

- **Renales:** proteinuria, hematuria, leucocituria, fracaso renal.

- **Esplenomegalia, Hepatomegalia.**

- **Lesiones mucocutáneas:** petequias, hemorragias subungueales o conjuntivales, manchas de Roth, nódulos de Osler y manchas de Janeway.

- **Otros fenómenos embólicos:** mesentéricos, en bazo, riñones, grandes vasos de extremidades....

5. LABORATORIO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ante toda sospecha de EI se solicitarán las siguientes pruebas:

- **Hemograma completo:** Es habitual en la EI subaguda la anemia normocítica - normocrómica, o en ocasiones microcítica, propia de las enfermedades infecciosas prolongadas (mala utilización del hierro). En pacientes portadores de prótesis, si descubrimos un componente hemolítico (caída de la haptoglobina) es muy probable que traduzca una disfunción protésica. La leucocitosis suele verse sólo en el 50 % de los pacientes y no es muy pronunciada salvo en los casos de EI aguda con mala evolución ó en los casos en que se esté formando un absceso paravalvular. Puede haber trombocitosis o trombocitopenia (muy frecuente en la endocarditis por Fiebre Q).
- **Estudio de coagulación** (sobre todo en pacientes anticoagulados por prótesis o en hepatópatas)
- **VSG y Proteína C Reactiva:** elevadas casi siempre, siendo la última más adecuada para el control del proceso séptico, ya que se produce un descenso más precoz de sus valores cuando se inicia la curación del proceso.
- **Elemental de orina:** si está alterado, solicitar recuento de Addis (ver si hematuria) y proteinuria-minuto pues puede traducir una glomerulonefritis, habitualmente proliferativa con depósitos exocapilares, aunque puede darse casi cualquier forma de glomerulonefritis.
- **GUI, creatinina:** Es importante la vigilancia de la función renal, que puede deteriorarse por múltiples causas: GNF, toxicidad por los aminoglucósidos, reacciones alérgicas a fármacos (cloxacilina, rifampicina), embolismos en parénquima renal...
- **Bioquímica hepática:** suele existir una leve elevación de las transaminasas por el proceso séptico. En la endocarditis por Fiebre Q puede verse una elevación mantenida de la fosfatasa alcalina (granulomatosis hepática por *Coxiella burnetii*)
- **Serología reumática** (da títulos muy altos en la Fiebre Q pues los Ac anti *Coxiella* tienen acción tipo factor reumatoide),
- **Fondo de ojo** (pueden verse los embolismos: manchas de Roth)
- **Rx. de tórax PA y lateral:** La presencia de imágenes redondeadas en varios territorios (suelta de perdigones) que luego se cavitan es prácticamente diagnóstica por sí sola de endocarditis tricuspídea por *S. aureus*. En la EI izquierda se hace necesaria para vigilar la insuficiencia cardiaca.
- **ECG** (ojo al desarrollo de bloqueos de conducción en las endocarditis protésicas, pues son indicios de una disección del anillo periprotésico con formación de absceso, lo cual es criterio absoluto para la CIRUGIA URGENTE). El bloqueo de 1º grado se ha relacionado fundamentalmente con invasión del septum interventricular en la EI [73-75], pudiendo también verse en ocasiones bloqueos de 2º grado y muy raros de 3º grado (con QRS estrecho). En cambio, en la EI sobre válvula aórtica con extensión perivalvular son corrientes los bloqueos de 1-3º grado, con hemibloqueos y bloqueos completos de rama, especialmente cuando se afectan la valva coronaria derecha y la valva no coronaria [76-78].
- **Ecocardiografía:** La aportación de esta técnica es fundamental, pues nos da la imagen precisa de la vegetación (lo que establece el diagnóstico de una EI nativa) y permite la detección de una dehiscencia protésica o una regurgitación valvular de nueva aparición. Del mismo modo, los estudios ecocardiográficos permiten detectar la extensión perianular de la infección (abscesos, pseudoaneurismas, fístulas) y otras complicaciones intracardiacas (rotura de cuerdas, derrame pericárdico, etc), valorar la existencia y el grado de disfunción valvular, así como su repercusión hemodinámica, lo que es fundamental de cara a la evaluación del tratamiento quirúrgico, como veremos más adelante.
- **Ecografía transtorácica (TT):** Su rentabilidad es muy alta en la EI derecha (85 - 90 %) con una resolución de hasta 4-5mm que además se ve favorecida porque suele darse en sujetos jóvenes, delgados y con buena ventana acústica [79,80]. En la EI izquierda, dado que normalmente la vegetación asienta sobre una estructura previamente dañada, con depósitos de calcio, la nitidez es menor y la sensibilidad baja al 50 - 60 %, dependiendo de la población estudiada (debe existir una fuerte sospecha clínica, más allá de la fiebre), del tamaño de la vegetación (70% de sensibilidad con vegetaciones entre 6 y 10 mm, pero 25% si diámetro inferior a 5 mm) y de la experiencia en la realización de la prueba [81]. En la EI protésica precoz la resolución inicial aún es menor, llegando a tan solo el 20 - 30 %, si bien, cuando se sigue el proceso en su evolución natural la sensibilidad posterior sube mucho al producirse (como consecuencia del proceso séptico que va "despegando" el anillo valvular protésico de su

asiento en el endocardio) la disfunción protésica, que es fácilmente identificable. En la EI protésica tardía, la dehiscencia del anillo no siempre se produce, pero un buen índice del malfuncionamiento de la válvula es un inesperado aumento de los gradientes calculados mediante doppler [82].

- **Ecografía transesofágica (TE):** Ha supuesto un importante avance en este tema ya que permite una accesibilidad a las estructuras endocárdicas inimaginable hace años, consiguiendo una sensibilidad del 94-99% en EI sobre válvulas nativas [81-83]. En la EI protésica es capaz de visualizar vegetaciones de pequeño tamaño, cuantifica mejor la insuficiencia protésica y periprotésica y detecta con más exactitud la presencia de complicaciones perianulares [84]. Debe solicitarse por tanto un estudio transesofágico si hay dudas con la ECO transtorácica en la EI mitral (la valva posterior muchas veces no se visualiza con claridad), si existe la sospecha de absceso paravalvular en la EI aórtica (donde son mucho más frecuentes), en la EI protésica (incluso como prueba inicial, debido a la baja rentabilidad inicial de la ECO transtorácica) y también en la EI derechas si existe infección de marcapasos ó catéteres endocavitarios [85]. Una aproximación al correcto uso de estas técnicas se describe en la **Figura 1**, arrojando un grado de evidencia I-B.

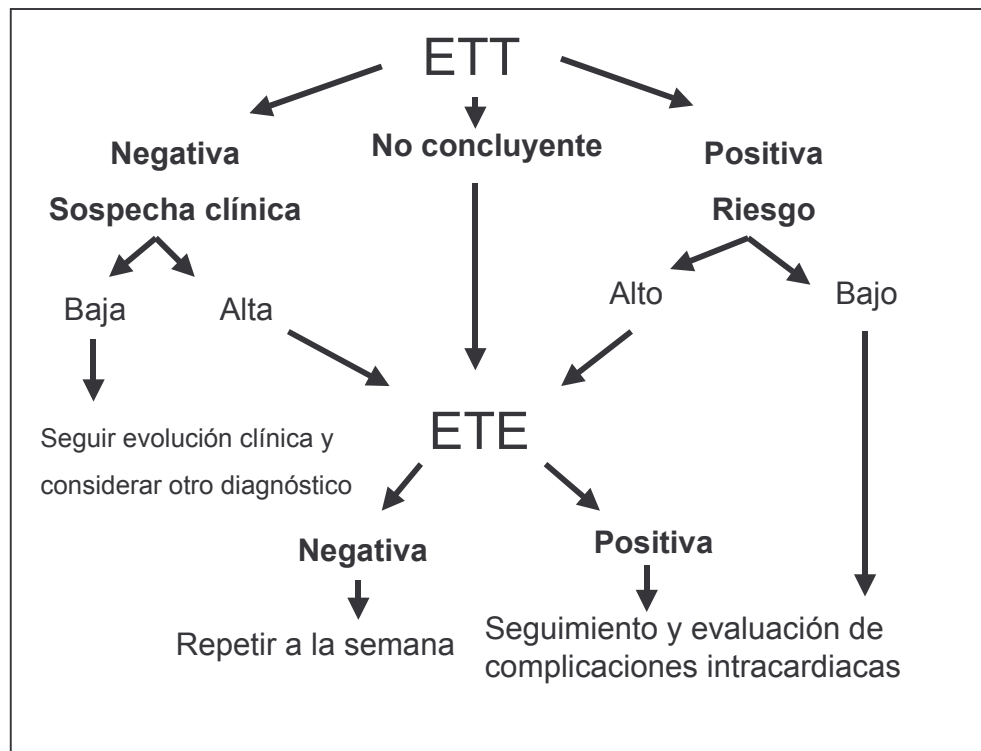


Figura 1. Realización del ecocardiograma en el diagnóstico y manejo de la endocarditis infecciosa. ETT: Ecocardiografía transtorácica. ETE: Ecocardiografía transesofágica. *Sospecha clínica alta:* cardiopatía predisponente, bacteriemia persistente, fenómenos embólicos. *Datos de alto riesgo:* gérmenes virulentos, destrucción valvular o perivalvular, evolución clínica desfavorable.

Es necesario precisar que a pesar de la alta resolución de la ecografía TE [19], pueden existir casos de falsas imágenes de vegetaciones tales como trombos intracardiacos sobre las valvas (hecho bastante raro), tumores filiformes (fibroelastomas papilares) ó vegetaciones trombóticas no bacterianas que pueden verse en enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso

Sistémico (endocarditis de Libman-Sacks) o la enfermedad de Behcet, procesos inflamatorios prolongados como la fiebre reumática ó en pacientes neoplásicos terminales (“endocarditis marántica”). En las válvulas protésicas puede ser difícil distinguir auténticas vegetaciones de pequeño tamaño, de las irregularidades normales del anillo periprotésico o de ciertas hebras o hilos que en ocasiones asientan sobre estas estructuras. Por ello, en estas situaciones debe contarse siempre con un examinador experto que pueda revisar las imágenes y nunca debe olvidarse una evaluación clínica de conjunto [82,87].

6. MICROBIOLOGIA Y SEROLOGIA

- **Hemocultivos seriados** [88]: Deben tomarse al menos dos tandas: cada tanda se compone de tres parejas ó "sets", y cada pareja se compone de dos frascos, uno para aerobios y otro para anaerobios. Cada set debe contener al menos 10 cc de sangre (5-7 cc en cada frasco) y las extracciones de cada set espaciarse entre 10 y 30 minutos. Las dos tandas deben hacerse en el intervalo de 24 horas antes de iniciar el tratamiento antibiótico. En caso de estar el paciente recibiendo tratamiento antibiótico se suspenderá éste durante 48 horas, tras las cuales se realizarán las dos tandas de hemocultivos preferentemente durante el acceso febril, aunque también pueden tomarse sin fiebre ya que, en la endocarditis, la "suelta" de gérmenes es prácticamente constante y la rentabilidad muy alta (cercana al 90 %), independiente del momento de la toma. No obstante, es importante resaltar que un tratamiento antimicrobiano previo (aún siendo inapropiado) puede negativizar un hemocultivo durante semanas,
Con los medios automatizados disponibles hoy día en la mayoría de los hospitales la mayoría de los gérmenes crecen en 1-5 días, si bien en algunos casos puede ser necesario prolongar la incubación más allá de 7 días (grupo HACEK, *Propionibacterium* spp, *Neisseria* spp, *Nocardia* spp, *Abiotrophia* spp, *Campylobacter* spp, *Brucella* spp...)
- **Urocultivo:** Sirve para identificar muchas veces el foco de origen de la sepsis (por ejemplo, las infecciones por *Enterococcus* spp).
- **Cultivos de otros focos de infección, si los hay:** Piel, LCR, líquido sinovial, pleural...En algunos tipos de endocarditis (por ejemplo, la EI por *Aspergillus* ó por *Nocardia* spp), la rentabilidad de los hemocultivos es menor. En cambio, un cultivo del material embólico (por ejemplo, del cultivo de la biopsia cutánea en un nódulo de Osler) puede en ocasiones establecer el diagnóstico microbiológico.
- **Examen valvular:** En caso de que dispongamos de la válvula, deben realizarse siempre tinción de Gram y cultivo para gérmenes más habituales [89,90]]. En caso de endocarditis con hemocultivo negativo son necesarias otras tinciones como la de Giemsa ó inmunofluorescencia (identificación de *Coxiella* y *Chlamydia*), tinciones argénticas (hongos) e incluso Zhiel-Nielsen (sospecha de micobacterias). Del mismo modo, la detección de DNA bacteriano mediante la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) puede realizarse con bastante fiabilidad en ciertas especies como *Coxiella* ó *Brucella* [91].
- **Serología de *Brucella* spp, *Coxiella burnetti* (Ac en fase I y II), *Chlamydia*, *Legionella* y *Mycoplasma*.**
- **Técnicas de detección de DNA mediante PCR:** En endocarditis con cultivos negativos se ha empleado una amplificación mediante la reacción de la polimerasa en cadena de “amplio espectro” [92] Se trata de amplificar la cadena de genes que codifican el ADNr 16S bacteriano. Este ADN ribosómico es una macromolécula ampliamente utilizada en estudios de filogenia y taxonomía bacteriana ya que posee unas regiones constantes (que son casi idénticas en todas las especies bacterias pertenecientes al mismo dominio) y otras variables, propias de una determinada especie, que permite con relativa facilidad la identificación del microorganismo presente en una muestra biológica (la válvula, por ejemplo). Las secuencias de ADNr 16S obtenidas (tras extracción del DNA, amplificación y secuenciación) son comparadas luego con miles de secuencias bacterianas de diferentes especies existentes en grandes bases de datos. A pesar de las indudables perspectivas que se abren con esta técnica es preciso decir que requiere muestras procedentes de sitios habitualmente estériles (ej. el tejido endocárdico) y que es frecuente el fenómeno de la

“contaminación” por otros fragmentos de DNA presentes a lo largo del procesamiento, siendo por tanto una técnica mucho menos rentable que cuando disponemos de unos cebadores específicos en organismos donde se ha desarrollado más este instrumento diagnóstico como por ejemplo en la EI por *Coxiella burnetii*.

7. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Tradicionalmente se han usado los primeros publicados por Von Reyn [20], que posteriormente se modificaron para introducir los hallazgos aportados por la ecografía (que en tiempos de Von Reyn no era una técnica disponible). Definían los casos en POSIBLES, PROBABLES y DEFINIDOS y también incluían la categoría de RECHAZADA. Sin embargo la categoría DEFINIDA solo se alcanzaba con el criterio anatomopatológico (evidencia directa de endocarditis infecciosa mediante histología y microbiología en material valvular obtenido por cirugía o necropsia) y no tenían en cuenta ciertos aspectos epidemiológicos evolutivos en la EI. Por ello, hoy día los más usados son los propuestos por David Durack y cols [92], del grupo para el estudio de la endocarditis de la universidad americana de Duke, que establecen las categorías de DEFINIDA Y POSIBLE ó en cambio, RECHAZADA teniendo en cuenta una serie de criterios clínicos (los anatomo-patológicos no difieren de los de Von Reyn) mayores y menores con los que intentaron introducir las aportaciones del ecocardiograma y considerar nuevos factores predisponentes que ellos creían de valor diagnóstico (como por ejemplo, la adicción a drogas por vía parenteral) en aras de una mayor sensibilidad.

Estos criterios han demostrado en numerosos estudios una mayor sensibilidad sin perder apenas especificidad, pudiéndose decir que en conjunto tienen una sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo superiores al 95% [94-96]. El uso de la ecografía transesofágica, la alta incidencia de bacteriemia nosocomial por *S. aureus* y su facilidad para producir una endocarditis y las mejoras en las técnicas serológicas de detección de la infección crónica por *Coxiella burnetii* llevaron a que algunos autores propusieron ciertas modificaciones para aumentar aún más la sensibilidad sin una merma considerable de la especificidad [97,98,99]. La mayoría de estas aportaciones fueron entonces recogidas por el mismo grupo de la universidad de Duke en una nueva formulación de estos criterios [100], que se recoge en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Criterios clínicos de la Universidad de Duke (modificados) para el diagnóstico de EI

Criterios mayores:

Hemocultivos positivos:

Dos hemocultivos positivos en muestras separadas, para microorganismos “típicos” :

- Streptococcus grupo viridans, S. bovis, gérmenes del grupo HACEK y Staphylococcus aureus
- Enterococcus spp adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario

ó

Hemocultivos persistentemente positivos para microorganismos consistentes con endocarditis infecciosa procedentes de:

- Al menos dos muestras obtenidas con más de 12 h de diferencia ó
- 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

ó

Un hemocultivo positivo para Coxiella burnetii ó determinación de Ac IgG frente a fase I (IFI) $\geq 1:800$

Evidencia de afectación endocárdica:

Ecocardiografía positiva para endocarditis infecciosa (la técnica transesofágica es obligatoria en pacientes con endocarditis protésica, en aquellos previamente catalogados como “posibles” y en pacientes con complicaciones intracardiacas):

- Masa intracardiaca oscilante, en la válvula ó en la estructura de soporte ó en la trayectoria de un jet de regurgitación ó en cualquier implante protésico en ausencia de otra explicación anatómica alternativa ó:
- Absceso intracardiaco o pseudoaneurisma
- Dehiscencia reciente en una válvula protésica

ó

Nueva regurgitación valvular (no es suficiente el empeoramiento o cambio de soplo pre existente)

Criterios menores:

Enfermedad cardiaca predisponente ó ADVP activo

Fiebre de 38°C o superior

Fenómenos vasculares: embolismos arteriales mayores, embolismos sépticos pulmonares, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, lesiones de Janeway.

Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, aumento del factor reumatoide.

Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos pero sin reunir los criterios de certeza enunciados previamente* ó evidencia serológica de infección activa por un organismo causante de endocarditis infecciosa.

* : Se excluye un solo hemocultivo positivo para estafilococos coagulasa-negativos o para microorganismos no causantes de endocarditis

Teniendo en cuenta los anteriores criterios clínicos y considerando los anatomopatológicos, estableceremos tres categorías Definida, Posible y Rechazada, que se muestran en la **tabla 3**.

Tabla 4. Categorías de Endocarditis acordes con los criterios de Duke.

ENDOCARDITIS DEFINIDA

Criterios patológicos

- Microorganismos demostrados mediante cultivo o tinción histológica en una vegetación, embolismo séptico o absceso intracardiaco
- Lesiones patológicas: vegetación o absceso intracardiaco que confirmen histológicamente una endocarditis infecciosa activa.

Criterios clínicos

- Dos criterios mayores ó
- Un criterio mayor y tres menores ó
- Cinco criterios menores

ENDOCARDITIS POSIBLE

- Un criterio mayor y uno menor
- Tres criterios menores

ENDOCARDITIS RECHAZADA

Diagnóstico alternativo evidente ó

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

No hallazgo de evidencias patológicas de endocarditis en la cirugía ó en la autopsia después de tratamiento antimicrobiano durante 4 días o menos.

No cumplimiento de los criterios para endocarditis posible enumerados antes

8. TRATAMIENTO

8. 1. PRINCIPIOS GENERALES:

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:

a. 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 [101,102]. 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.

b. 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, aún sin concentraciones bactericidas en la sangre, no hay crecimiento bacteriano (efecto postantibiótico) [103,104]. 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 significativamente [105]. 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. Posteriormente, Gengo *et al* examinaron estos principios en un modelo de endocarditis por *Staphylococcus aureus* [106]. Todos los animales recibieron la misma cantidad de metilina, 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 metilina 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 sus 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 frecuentes [107] y a dosis altas de manera intermitente mejor que continua, pues se ha visto que de este modo la penetración tisular obtenida es mayor [108]. 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 [109,110], 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 cardíaco [111-113], por lo que los niveles de antibiótico en suero proporcionan una información indirecta adecuada de los niveles antibióticos en la vegetación cardíaca [106,114]. 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 μg . 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 antibiótico [115]. Más recientemente [116] 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.

c. 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 microbianas [117]. 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% [118-120]. 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 (CIMs) 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).

d. El 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 [121,122] y estreptococos [123,124], 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 [125,126]. 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 [127-131].

8.2. TRATAMIENTO MEDICO EMPÍRICO: El tratamiento empírico, puede iniciarse tras la extracción de las dos tandas de hemocultivos seriados, con 24 h. de intervalo. Sin embargo, es importante recalcar aquí lo fundamental del diagnóstico microbiológico y que en la gran mayoría de los casos no pasa absolutamente nada por demorar un tratamiento ATB durante dos-tres días. Si las complicaciones mortales iban a producirse difícilmente íbamos a evitarlas por haber iniciado 72 h antes un tratamiento empírico. En cambio, un tratamiento antimicrobiano prescrito con precipitación puede negativizar un hemocultivo durante más de una semana aunque luego se suspenda...lo que va a “cegarlos” de cara a un correcto diagnóstico y una planificación adecuada del tratamiento.

En todos los casos, salvo indicación en contra expresa, el aminoglucósido no debe prolongarse más de 2 semanas. Como pautas “empíricas” pueden aconsejarse las siguientes, aunque repetimos, en la duda y si el enfermo no presenta signos de sepsis grave es preferible esperar el resultado de los hemocultivos y el antibiograma.

- **El izquierda subaguda:** PENICILINA G sódica 3 - 4.000.000 u.i./4 h/IV. + GENTAMICINA (1-1.5 mg/kg/8 h IV ó 3 mg/kg/día en monodosis) ó también CEFTRIAXONA (2 g/día) + GENTAMICINA. Tiempo: 2 - 6 semanas según el germen y tiempo de evolución previo (administrar un mínimo de 4 semanas si el tiempo de evolución previo era superior a tres meses).

En caso de alergia comprobada a la penicilina, VANCOMICINA 1 g IV/12 h. (7.5 mg/kg de peso/día) pasándola lentamente (1-2 h) 4 semanas.

- **El izquierda aguda:** VANCOMICINA 1 g/iv/12 h (30 mg/kg/día) + GENTAMICINA (1-1,5 mg/kg/8 h. ó 3 mg/kg/d en monodosis). Tiempo: 4 - 6 semanas.

- Otra opción razonable es AMPICILINA (2 g IV/4 horas) + CLOXACILINA (2 g IV/4 h) + GENTAMICINA (1 mg/kg/8 h ó 3 mg/kg/d en monodosis) dado que el porcentaje de *S. aureus* resistentes a cloxacilina es aún escaso en pacientes no nosocomiales en nuestro medio, y así evitaríamos la toxicidad por vancomicina.

- **El derecha:** CLOXACILINA (2 g. IV/4 h.)+ GENTAMICINA (1-1.5 mg/kg/8h ó 3 mg/kg/d en monodosis). Tiempo: Si el germen es sensible a la cloxacilina, no hay deterioro de la función renal y tampoco empiema o artritis el tratamiento puede ser de 2 semanas, con ambos fármacos (PAUTA CORTA). En caso contrario es preferible tratar durante 4 - 6 semanas con cloxacilina y mantener el aminoglucósido 5 - 7 días.

En caso de alergia comprobada a la penicilina: VANCOMICINA + GENTAMICINA ó CEFAZOLINA (2 g/8 h. IV) + GENTAMICINA (manteniendo siempre un mínimo de 4 semanas el beta-lactámico o el glicopéptido).

Una opción que ha demostrado en estudios aleatorizados su eficacia en EID no complicadas por *S. aureus* es la pauta oral con CIPROFLOXACINA 750 mg/12 h + RIFAMPICINA: 600-900 mg/d durante 4 semanas.

- **El protésica precoz:** VANCOMICINA (1 g/12 h 4-6 semanas) + RIFAMPICINA 600 mg/oral/día (4 - 6 semanas) + GENTAMICINA (1-1,5 mg/kg/8 h ó 3 mg/kg/d en monodosis, durante 1-2 semanas). Con el aminoglucósido, si bien la toxicidad va a aumentar, vamos a conseguir una mayor acción bactericida y una teórica menor tasa de resistencias intra-tratamiento, por lo que intentaremos mantenerlo las dos primeras semanas.

- **El protésica tardía:** VANCOMICINA (4-6 semanas) + GENTAMICINA (2 semanas). Si el desarrollo es muy silente puede optarse por PENICILINA + GENTAMICINA inicialmente, mientras disponemos de los hemocultivos.

* La asociación vancomicina + aminoglucósidos por su elevada nefrotoxicidad requiere monitorización estrecha de la función renal.

A las 48 h de la extracción de hemocultivos, si estos son positivos iniciaremos el tratamiento ESPECIFICO, según el siguiente protocolo y teniendo siempre en cuenta las sensibilidades que aporte el antibiograma.

8.3. TRATAMIENTO MÉDICO ESPECÍFICO: Es el objetivo primordial. Se elegirá en virtud del germen aislado, teniendo también en cuenta otros factores como la edad del paciente, tiempo de evolución, posible toxicidad ó efectos secundarios, etc

Streptococcus del grupo viridans y S. bovis [132-134]:

- 1) Si CMI a Penicilina ≤ 0.1 ug/ml : PENICILINA (12-18 MU/día administrada cada 4-6 h) + GENTAMICINA ó NETILMICINA (1mg/k/8 h ó 3 mg/K/d en monodosis, durante 2 semanas o PENICILINA sola durante 4 semanas, especialmente en pacientes ancianos o con función renal deteriorada (adaptar entonces las dosis al aclaramiento renal). Una pauta alternativa y cómoda consiste en sustituir la penicilina por CEFTRIAXONA (2 g. IV ó IM/24 h) [135-139].

En este tipo de EI producido por germen muy sensible, en los casos en que no son previsibles complicaciones intracardiacas ni embolismos (raros tras la primera semana de tratamiento), la opción IM con ceftriaxona permite considerar un régimen ambulatorio de administración, que ha demostrado buenos resultados [136,137].

- 2) Si CMI a Penicilina > 0.1 ug/ml pero ≤ 0.5 ug/ml o tiene otro foco séptico ó la EI lleva más de 3 meses de evolución ó se trata de una endocarditis protésica (con CMI ≤ 0.1 ug/ml), se prolongará la penicilina a dosis de 18-24 MU ó la ceftriaxona (2 g/d) hasta 4 semanas, manteniendo el aminoglucósido (a las mismas dosis que en la pauta anterior) dos semanas [140].
- 3) Si CMI a Penicilina > 0.5 ug/ml ó se trata de cepas deficientes nutricionalmente (*Abiotrophia* spp) ó es una EI protésica (con CMI > 0.1 ug/ml), el tratamiento debe ser prolongado con los dos fármacos (beta-lactámico 4-6 semanas e intentar mantener el aminoglucósido hasta 4 semanas [140].

En caso de alergia a betalactámicos, puede emplearse la vancomicina (30 mg/kg/d dividida en dos dosis) o la teicoplanina (10 mg/kg/12 h los cuatro primeros días y pasar luego a 10 mg/kg/día en una única dosis), procurando no asociar el aminoglucósido [140]. Al ser una de las EI mejor estudiadas los grados de evidencia de estas recomendaciones son altos (I-B).

Enterococcus spp:

PENICILINA (18-24 MU/día administradas cada 4-6 h) ó AMPICILINA 2 gr/4h durante 4 semanas + GENTAMICINA 2 - 4 semanas

Los enterococos son más resistentes que los estreptococos del grupo viridans, 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 un beta-lactámico (penicilina ó ampicilina) con un aminoglucósido que tiene efectos sinérgicos [140] (grado de evidencia I-B). 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*. La mayoría de los autores recomiendan prolongar el aminoglucósido durante todo el tratamiento (IIa-C), ya que el índice global de recidivas es del 15-25%, mucho más alto que para aquellas EI por estreptococos del grupo *viridans*. Si la sintomatología es superior a 3 meses o asienta sobre válvula protésica (mayor índice de recidivas), se prolongaría a 6 semanas el beta-lactámico y se intentaría mantener el aminoglucósido al menos 4 semanas. Sin embargo, este aserto parte de una base meramente teórica y algunos autores no han encontrado diferencias con aquellas EI tratadas en las que el aminoglucósido se administró durante 2 semanas lo que disminuye ciertamente la toxicidad (ótica, vestibular y renal) [141,142].

Si existe alergia a la penicilina, debe sustituirse el beta-lactámico por VANCOMICINA.

Algunas cepas de *Enterococcus* spp pueden mostrar resistencia a la gentamicina (CMI \geq 2000 μ g/ml), con nulo efecto sinérgico con el betalactámico (enterococos con alta resistencia a aminoglucósidos) [143-147]. En ese caso debe analizarse también la sinergia con estreptomycin, pues hasta un 20% de las cepas pueden no compartir resistencia cruzada y serían tratables con éste fármaco.

Si son resistentes a todo tipo de aminoglucósidos, el efecto del beta-lactámico es mucho menor, por lo que la tasa de fracasos se dispara. Se han propuesto diversas pautas basadas en resultados *in vitro* y estudios experimentales, pero sin datos suficientes en humanos, muchas de ellas de difícil cumplimentación y evidente toxicidad [148-153]. También se ha ensayado la administración de dosis altas de penicilina ó ampicilina durante 8-12 semanas ó incluso en infusión continua [154], pudiendo ser necesaria la cirugía para alcanzar la curación [155]. En este contexto, un grupo de investigadores españoles ha demostrado una acción sinérgica *in vitro* y también *in vivo* en el modelo experimental [156,157], entre ampicilina (12 g/d) y ceftriaxona (4 g/d), siendo esta combinación una pauta muy poco tóxica y bastante eficaz a juzgar por los resultados preliminares comunicados de un estudio multicéntrico desarrollado en nuestro país [158] (I-B).

Del mismo modo, algunas cepas de enterococos (*E. faecium* sobre todo) pueden mostrar resistencia a los beta-lactámicos. Esta resistencia puede ser *intrínseca* (alteración de la PBP 5') y en este caso podrían tratarse con vancomicina (30 mg/kg/d) ó con teicoplanina (10 mg/kg/d) asegurándonos de la susceptibilidad a estos fármacos (resistencia a vancomicina es posible) [159, 160]. Si la resistencia es en cambio debida a la producción de beta-lactamasas (plásmidos transmitidos por conjugación), podría usarse ampicilina-sulbactam ó amoxicilina-clavulánico [161-164]. Finalmente, en 1988 se publicaron los primeros casos de enterococos resistentes a la vancomicina y la teicoplanina [165,166]. Esta resistencia está también mediada por plásmidos y aunque estos aislamientos pueden ser sensibles a quinolonas y daptomicina, el tratamiento con estos antibióticos parece poco esperanzador [167,168].

Staphylococcus aureus:

Hoy día casi todas las cepas de *S. aureus* son resistentes a la penicilina (que en caso contrario sería el fármaco de elección) mediante la producción de betalactamasas, por lo que el tratamiento debe realizarse con una penicilina resistente a la penicilinasas, si bien también existen cepas resistentes a este fármaco por alteración de las PBP. Podemos distinguir por tanto dos grandes grupos:

a) Cepas metilicín-sensibles (CMI \leq 2 μ g/ml):

CLOXACILINA 8-12 g/24 h en 4-6 dosis durante 4-6 semanas + GENTAMICINA ó NETILMICINA (1mg/k/8 h ó 3 mg/K/d en monodosis, sin superar los 240 mg/d) durante 2 semanas [133,134,140, 173,174]. Si asienta sobre válvula izquierda con complicaciones intra (absceso perivalvular, formación de fístulas aortocavitarias) ó extracardiacas (abscesos esplénicos, renales ó cerebrales, artritis séptica...) ó sobre válvula protésica se prolongará la CLOXACILINA 6 semanas.

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 sola [175-177]. En estudios clínicos se ha visto que la asociación de una penicilina isoxazoólica y un aminoglucósido reduce los días de bacteriemia y fiebre, normalizándose antes la leucocitosis, pero sin disminuir la mortalidad cuando se la compara con la de los pacientes tratados tan solo con cloxacilina [178]

En la EI derecha puede optarse por un tratamiento largo (4-6 semanas) y en este caso el uso del aminoglucósido no parece aportar un beneficio especial (ver antes) por lo que, en aras de reducir la nefrotoxicidad, el aminoglucósido puede darse tan solo 5-7 días.

Algunas EI derechas no complicadas pueden tratarse con tan solo 2 semanas [181-183]. En este caso, el aminoglucósido debe mantenerse las dos semanas para aumentar la acción sinérgica, si bien trabajos posteriores han demostrado que incluso podría prescindirse de ellos [184].

Una opción interesante por su facilidad de administración es la de ciprofloxacino y rifampicina (CIPROFLOXACINA 750 mg/12 h + RIFAMPICINA: 600-900 mg/d durante 4 semanas). Aunque existen datos

de antagonismo entre estos dos fármacos in vitro, varios estudios farmacocinéticos y experimentales habían mostrado su eficacia in vivo [185-187], demostrándose además su eficacia en humanos [188]. Un problema serio evidenciado casi desde su aplicación a la clínica es el alto índice de resistencia de *S. aureus* a las quinolonas [189], incluso durante el tratamiento, como se ha señalado en estudios experimentales y también en algunas situaciones clínicas [190, 191]. El hecho de asociar rifampicina disminuye la aparición de resistencias y en un amplio ensayo clínico esta pauta resultó suficientemente eficaz y segura para recomendarla en casos no complicados [192].

b) Cepas meticilín-resistentes (CMI > 2 ug/ml):

VANCOMICINA 4 semanas (EI derecha) ó 6 semanas (EI izquierda), + GENTAMICINA ó NETILMICINA (1-2 semanas) si la EI es izquierda. En EI derechas es posible evitar el uso de aminoglucósidos ó usarlos tan solo 3-5 días, pero no está aconsejada la pauta corta (2 semanas) ya que la vancomicina no es tan bactericida in vitro como la cloxacilina y este fenómeno de laboratorio se ha visto luego refrendado por un alto número de fracasos cuando se utiliza vancomicina durante un tiempo no prolongado [181,193,194]

El papel de la RIFAMPICINA en el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* está poco definido. Aunque es el antimicrobiano 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 animales de experimentación resultados contradictorios que abarcan la sinergia, la indiferencia e incluso el antagonismo [195-198]. 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 [180,199]. Esta aparente discordancia podría explicarse por las excelentes propiedades farmacocinéticas del fármaco que le permitirían, *in vivo*, superar la tendencia hacia el antagonismo visto *in vitro* frente a beta-lactámicos y glucopéptidos. Teniendo en cuenta que posee importantes efectos secundarios (colestasis, nefrotoxicidad, toxicidad dermatológica) es preferible no darla rutinariamente salvo quizás para dos situaciones clínicas: cuando no hay respuesta con el tratamiento convencional 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 al interior de la mayoría de los tejidos.

En pacientes alérgicos a betalactámicos puede probarse (si la alergia no es severa) con CEFAZOLINA (2 g/8 h IV) en el caso de que la cepa sea meticilín-sensible y en caso contrario ó cepa metilición-resistente, utilizar VANCOMICINA (30 mg/kg/d en dos dosis). Es preciso aclarar que aunque en cepas meticilín-resistentes el antibiograma muestre sensibilidad in vitro, se ha visto que por cada 10⁶ UFC de *S. aureus* meticilín-resistente, puede haber una resistente a cefalosporinas que no se vería reflejada en el antibiograma [200]. Esta subpoblación resistente sería la predominante al cabo de unos días de tratamiento (en los que las colonias sensibles serían aniquiladas) y explicaría los fracasos terapéuticos observados con las cefalosporinas en cepas que eran teóricamente sensibles al inicio del tratamiento [201].

La TEICOPLANINA es también un glucopéptido que ha presentado resultados variables en eficacia al no estar evaluada desde su inicio la dosis necesaria [202,203]. Sin embargo, a dosis altas (12 mg/Kg/día) y durante un tiempo adecuado (4 semanas), el índice de curaciones es similar al obtenido con la vancomicina [204-209].

Aunque los estudios sobre la endocarditis estafilocócica no han sido tan precisos ni tan numerosos como en la EI estreptocócica en general podemos decir que el grado de evidencia de las recomendaciones antes enunciadas es también alto (I-B)

Estafilococos coagulasa negativos (epidermidis y otros)

VANCOMICINA 6 semanas + RIFAMPICINA 600-900 mgr/oral/día, durante 4-8 semanas (prolongar el tiempo en caso de endocarditis protésica). Debe añadirse también un aminoglucósido (GENTAMICINA ó NETILMICINA a 1mg/k/8 h ó 3 mg/K/d en monodosis, sin superar los 240 mg/d), al menos las dos primeras semanas, si bien aumenta mucho la toxicidad renal. Aunque son escasos los estudios disponibles

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 rifampicina [64, 180, 211-214]

Si es meticilín sensible ($CMI \leq 2 \mu\text{g/ml}$) se debe sustituir la vancomicina por CLOXACILINA. 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 antibiótico [212]. 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 con demostrada igual eficacia. Quinupristina/dalfopristina, daptomicina, linezolid, telitromicina, nuevas cefalosporinas y nuevos glicopéptidos (dalbavancina, oritavancina y telavancina) parecen opciones a considerar, pero se necesitan más estudios en este sentido [215-220].

Las recomendaciones anteriores no se sostienen con tanta evidencia científica por el insuficiente número de estudios realizados (IIa-B)

Otros cocos gram-positivos

Las EI por estreptococos del grupo A o por neumococo, microorganismos sensibles a la penicilina ($CMI < 0,1 \mu\text{g/ml}$), son poco frecuentes y se tratan igual que los estreptococos del grupo *viridans*. 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 [221-223]. Si la resistencia es parcial ($CMI = 0,1-1 \text{ mcg/ml}$) el tratamiento puede efectuarse aumentando la dosis de penicilina (20-40 millones/día) o cambiándola por una cefalosporina de 3º generación (Cefotaxima 12 g/día, por ejemplo). Si el neumococo es resistente a la penicilina ($CMI > 1 \text{ mcg/ml}$), el tratamiento de elección es una cefalosporina de 3º generación o la vancomicina (2 g/día) [224].

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 [225].

Bacilos gram negativos:

CEFOTAXIMA 2 gr/iv/6 h ó CEFTRIAXONA 2 gr/iv/12 h.+ AMIKACINA 500 mg /iv/12 h. durante 6 semanas.

CEFTAZIDIMA 2 gr/iv/8 h si *Pseudomonas* spp. + AMIKACINA 500 mgr/iv/12 h. durante 6 semanas.

Si asienta sobre válvula derecha podría reducirse a 4 semanas, siempre que curse sin complicaciones.

Debido al desarrollo de beta-lactamasas, el antibiograma es imprescindible en estas EI. Debe mantenerse el aminoglucósido durante al menos dos semanas [226,227].

Gérmenes de crecimiento "fastidioso" (HACEK y otras)

La EI por *Haemophilus* spp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella*, *Kingella* y *Abiotrophia* spp se tratan con ampicilina y un aminoglucósido durante 4-6 semanas [228,229]. Si el germen es resistente a ampicilina, ésta se sustituye por otro beta-lactámico de acuerdo con el antibiograma.

Anaerobios:

La EI por microorganismos anaerobios es rara [230], se acompaña de una elevada mortalidad y está generalmente producida por cocos gram-positivos anaerobios (*Peptococcus* spp, *Peptoestreptococcus* spp) seguidos de *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium* spp. Si participa *B. fragilis* se aconseja utilizar metronidazol [231] siendo el imipenem una alternativa razonable. De lo contrario, el antibiótico de elección es la penicilina G sódica, manteniéndose en ambos casos el tratamiento durante 6 semanas [232].

Brucella spp:

DOXICICLINA 100 mg/12 h po + RIFAMPICINA 900 mg/d po durante 3 meses + ESTREPTOMICINA 1 g/d IM durante 21 días.

La endocarditis brucelar es una entidad en la que el diagnóstico suele ser tardío y, como consecuencia, la destrucción valvular conduce con frecuencia a la necesidad de recambio quirúrgico. No están bien definidos ni la combinación de fármacos ni tampoco el tiempo necesario de tratamiento. La pauta propuesta aquí está recogida de un estudio desarrollado en nuestra comunidad en el que los resultados fueron excelentes en el sentido de no recidivas [233].

Hongos:

ANFOTERICINA B a 0,7-1,2 mg/kg/día ha sido considerado desde siempre el tratamiento "standard" [234-236]. Sin embargo este fármaco exige infundirlo lentamente (8-12 horas) a través de una vía central, durante al menos 6 semanas y produce efectos indeseables frecuentes durante su infusión (fiebre, rash, cefalea, dolor torácico, prurito. Estos efectos indeseables se reducen en parte administrando previamente a la infusión, un antihistamínico y 10 mg de metil-prednisolona, pero el principal efecto indeseable es la nefrotoxicidad, generalmente con hipokaliemia. Es recomendable una buena hidratación y aporte de K⁺ pues se ha visto que disminuye el daño renal. Administrar por tanto 1.000 - 1.500 cc de suero fisiológico IV en 24 horas o 250 cc en 1 hora antes de su administración si el paciente no tolera un mayor aporte líquido debido a su deterioro hemodinámico. Otra opción que ha demostrado una menor toxicidad es la infusión continua a lo largo de 24 horas, que exigiría una vía central de doble luz [237,238]. La anfotericina B liposomal aunque menos tóxica, no ha demostrado una mayor eficacia en estudios prospectivos bien controlados y presenta el serio inconveniente de su elevado coste [239].

Dependiendo de las cepas aisladas también pueden usarse otros fármacos:

C. albicans, tropicalis, parapsilosis o guilleirmondii: estas cepas suelen ser sensibles a los imidazoles, que deben darse a altas dosis: FLUCONAZOL 200 mg IV/12 h) [240].

C. glabrata o krusei: hasta un 30% de estas especies pueden desarrollar cepas resistentes al fluconazol, por lo que se aconseja realizar test de resistencias, fiables hoy día con paneles comerciales estandarizados. Hasta tanto se disponga de resultados puede usarse VORICONAZOL (200 mg IV/12 horas). Este fármaco también debe de considerarse como primera elección en los casos de ***Aspergillus spp*** [241,242].

Un fármaco recién introducido que también debemos considerar por su baja toxicidad es la CASPOFUNGINA que tiene excelente actividad frente a *Aspergillus* y casi todas las cepas de *Candida*. Su uso se aconseja en aquellos casos con insuficiencia renal (toxicidad por anfotericina) o hepática (toxicidad por imidazoles) y se administra en una dosis de carga de 70 mg IV/d y luego 50 mg/d IV en una sola dosis. Aunque los datos sobre su eficacia (comparada con anfotericina B) en un amplio ensayo clínico excluían los casos de endocarditis [243], posteriormente se han comunicado casos aislados de EI micótica con buena evolución y escasa toxicidad [244-246]

Sin embargo, es preciso recalcar aquí, como veremos más adelante después, la EI por hongos es una **indicación absoluta** de cirugía precoz (I-B). El tratamiento médico debe iniciarse mientras la cirugía se programa, en el plazo más breve posible, y continuarlo tras la intervención, pero ser conscientes de que el mejor de los antifúngicos es siempre un mal fármaco (escasa capacidad fungicida), generalmente muy caro y en general muy tóxico, no comparable su actividad con la de un antimicrobiano frente a una bacteria. La endocarditis micótica tiene además un índice de fracasos inaceptable con tratamiento médico exclusivo y una mortalidad muy importante (en torno al 80%) por su incidencia elevada de macroembolismos y el elevado índice de crecimiento de sus verrugas. Tras el tratamiento quirúrgico, la mayoría de los autores recomiendan un tratamiento prolongado posterior (3-4 meses), si es posible, con un imidazol oral (IIa-B) [234-236].

Coxiella burnetii (Fiebre Q crónica):

En esta entidad el tratamiento combinado ha demostrado una reducción en el número de recaídas y también en la mortalidad. DOXICICLINA (100 mg/12 h. po) + CIPROFLOXACINA (750 mg/12 h. po) es la pauta más usada en los últimos años y la que menos efectos tóxicos produce [247]. Otras combinaciones posibles son doxiciclina + rifampicina (casi inviable en pacientes anticoagulados) y doxiciclina + cotrimoxazol.

La duración del tratamiento es un tema muy discutido. Aunque se ha llegado a recomendar el tratamiento de por vida (y posiblemente en ciertos pacientes no quede más remedio), parece existir un razonable consenso para prolongarlo durante 3-5 años [248]. En caso de intervención quirúrgica, probablemente pudiera acortarse el tiempo a dos años, si bien no hay una evidencia indiscutible en este sentido. Una opción especialmente recomendable y propuesta por los autores franceses es prolongar el tratamiento hasta que los títulos de Ac en Fase I estén por debajo de 1/400 por IFI (suele lograrse entre los 3 y 5 años) y en todo caso no suspenderlo nunca antes de los dos años, si bien el tomar la serología como parámetro guía para suspender el tratamiento ha sido cuestionado por algunos autores (evidencia IIa-B) [249]

Dado que *Coxiella burnetii* es un germen intracelular que sobrevive en los lisosomas celulares donde la doxiciclina se inactiva (debido al medio con pH ácido), una posibilidad interesante es alcalinizar el interior celular, para reforzar así la actividad del antimicrobiano [250]. En este sentido una opción propuesta por el grupo francés de Marsella es DOXICICLINA + HIDROXICLOROQUINA (200 mg/8 h po y luego reducir la dosis a 200 mg/12 h). A pesar de que los resultados preliminares [251] parecen mostrar ciertas ventajas en el sentido de acortar el tiempo de tratamiento (tan solo 2 años), la tolerancia no es siempre idónea (fotosensibilidad, mareos, náuseas) y exige en estas ocasiones una monitorización de los niveles hidroxiclороquina (determinación mediante HPLC), lo cual no es siempre una técnica disponible en la mayoría de los hospitales.

Un resumen de los diversos regímenes propuestos se detalla en las **tablas 5, 6 y 7**.

Tabla 5. Pautas para el tratamiento de la endocarditis por estreptococos y enterococos

Microorganismo	Antimicrobianos	Dosis y vía	Duración (días)	Comentarios
Estreptococos del grupo <i>viridans</i> y <i>S. bovis</i> sensibles a penicilina (CMI ≤ 0.1 mcg/ml)	Penicilina G sódica ó ceftriaxona	2-4 millones UI/4 h iv 2 g/24 h iv ó im	28 28	Edad > 65 años, déficit VIII par craneal, insuficiencia renal
	Penicilina G sódica + gentamicina	2-4 millones UI/4 h iv 3 mg/Kg/día iv *	14 14	No complicaciones y duración de síntomas < 3 meses
	Penicilina G sódica + gentamicina	2-4 millones UI/4 h iv 3 mg/Kg/día iv *	28 14	Endocarditis protésica, Estreptococos con resistencia moderada (CMI >0.1 y < 0.5) ó beta-hemolíticos
	vancomicina	15 mg/Kg/12 h iv	28	Alergia a penicilina
Estreptococos resistentes a penicilina (CMI >0.5 mcg/ml y <i>E. faecalis</i>)	Penicilina G sódica ó ampicilina + gentamicina	4 millones UI/4 h iv 2 g/4 h iv 1 mg/Kg/8 h iv †	28 – 42 28 – 42 28 – 42	28 d para válvula nativa con < 3 meses de evolución, 42 d para válvula protésica o nativa de larga evolución
	Vancomicina + gentamicina	15 mg/Kg/12 h iv 1 mg/Kg/8 h iv	28 – 42 28 - 42	idem, pero con alergia a la penicilina

* Esta dosis puede repartirse en 1 mg/Kg cada 8 horas ó en una sola dosis (menor toxicidad)

† En el modelo experimental de endocarditis la administración cada 8 h del aminoglucósido fue más eficaz que la monodosis.

Tabla 6. Pautas para el tratamiento de la endocarditis por estafilococos

Microorganismo	Antimicrobianos	Dosis y vía	Duración (días)	Comentarios
<i>S. aureus</i> en válvula nativa izquierda	Cloxacilina + gentamicina	2 g/4 h iv 3 mg/Kg/día iv	28 – 42 3 – 5	Gentamicina negativiza antes hemocultivo, pero riesgo de toxicidad
	Cefazolina ó vancomicina ± gentamicina	2 g/4 h iv 15 mg/Kg/12 h iv 3 mg/Kg/día iv	28 – 42 28 – 42 3 – 5	Usar en caso de alergia*
	Vancomicina ± gentamicina	15 mg/Kg/12 h iv 3 mg/Kg/día iv	28 – 42 3 – 5	Resistencia a la meticilina ó reacción de hipersensibilidad a cloxacilina
<i>S. aureus</i> y estafilococos coagulasa-negativos en válvula protésica	Cloxacilina + rifampicina + gentamicina	2 g/4 h iv 300 mg/8 horas oral 3 mg/Kg/día iv	42 – 50 42 – 50 14	En casos de resistencia a la meticilina o alergia a beta-lactámicos
	Vancomicina + rifampicina + gentamicina	15 mg/Kg/12 h iv 300 mg/8 horas oral 3 mg/Kg/día iv	42 – 50 42 – 50 14	
<i>S. aureus</i> en endocarditis sobre válvula derecha	Cloxacilina + gentamicina	2 g/4 h iv 3 mg/Kg/día iv	28 5 – 14	En ausencia de compromiso hemodinámico, complicaciones embólicas ó metastásicas en territorio extrapulmonar y vegetaciones >2 cms
	Cloxacilina + gentamicina ó Ciprofloxacino + rifampicina	2 g/4 h iv 3 mg/Kg/día iv 750 mg/12 h oral 300 mg/12 h oral	14 5 – 14 28 28	
	Vancomicina ó Teicoplanina ± rifampicina ± gentamicina	15 mg/Kg/12 h iv >20 mg/Kg/día iv ó im 600 mg/día, oral 3 mg/Kg/día iv	28 28 28 5 - 14	

* En caso de reacciones anafilácticas, es preferible no usar cefazolina (hasta un 20% de reacciones cruzadas).

Tabla 7 . Tratamientos en otros tipos.

Microorganismo	Antimicrobianos	Dosis y vía	Duración (días)	Comentarios
Bacilos gram-negativos	Cefotaxima	2 g/6 h iv	42	Fundamental conocer antibiograma En caso de <i>Pseudomonas</i> spp Mantenerlo el máximo tiempo
	ó Ceftriaxona	2 g/12 h iv	42	
	ó Ceftazidima	2 g/8 h iv	42	
	+ Amikacina	500 mg/12 h iv	14 - 28	
<i>Brucella</i> spp	Doxiciclina	100 mg/12 h po	90	Frecuente necesidad de recambio quirúrgico
	+ rifampicina	900 mg/d po	90	
	+ estreptomina	1 g/d IM	21	
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxiciclina	100 mg/12 h po	2 – 5 años	Monitorizar niveles de Ac de fase I hasta alcanzar 1/400 (IFI)
	+ ciprofloxacino	750 mg/12 h po	2 – 5 años	
	Doxiciclina + hidroxiclороquina	100 mg/12 h po 100 mg/8-12 h	2 – 5 años 2 – 5 años	Fotosensibilidad, cinchonismo. Monitorizar hidroxiclороquina para niveles plasmáticos ≈ 1 mcg/ml
	<i>Candida</i> spp	Anfotericina B	1 mg/k/d iv en infusión continua	90
Fluconazol		200 mg/12 iv ó po	90	En cepas de <i>C. albicans</i> , <i>tropicalis</i> , <i>parapsilosis</i> , <i>guilleirmondi</i> <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i>
Voriconazol		200 mg/12 iv ó po	90	
Caspofungina		70 mg/d iv (1º día) y luego 50 mg/d iv	90	Considerar siempre la opción quirúrgica como de primera elección

Endocarditis con hemocultivos negativos

La causa más frecuente suele ser el uso previo de antimicrobianos antes de la toma de hemocultivos [252,253]. Sin embargo también deben considerarse los gérmenes que no crecen en medios sintéticos y aquellos de crecimiento fastidioso o lento. En general deben considerarse: *Coxiella burnetii* (no crece en medios sintéticos), *Bartonella* spp, *Chlamydia* spp, *Legionella* spp, *Tropheryma whipplei* y *Aspergillus* spp (muy poca rentabilidad de los hemocultivos), así como otros patógenos de difícil crecimiento (*Abiothrophia* spp y gérmenes del grupo HACEK) [254] si bien con respecto a estos últimos el uso de medios de cultivo automatizados y con incubación prolongado ha mejorado notablemente su aislamiento [255]. En casos de negatividad del hemocultivo, deben emplearse técnicas serológicas (muy rentables por ejemplo en el caso de *Coxiella burnetii* y *Bartonella* spp) y técnicas de PCR específicas o genéricas (amplificación del DNAr 16S) en el material valvular, si se dispusiera de él [89-92]. Tradicionalmente esta endocarditis se había asociado a un peor pronóstico [256,257], especialmente tras la persistencia de la fiebre más de 1 semana (signo indirecto de un posible tratamiento inadecuado). Hoy día, gracias a una mayor sensibilidad diagnóstica por parte de los clínicos, un mayor arsenal de nuevas técnicas diagnósticas (cultivos enriquecidos, cultivos celulares, técnicas serológicas y moleculares) y un adecuado planteamiento médico-quirúrgico, esta tendencia parece haberse compensado y en series recientes el pronóstico no es muy diferente de aquellas El con hemocultivos positivos [254].

En general, si existe toma previa de antimicrobianos y el paciente está estable, puede esperarse hasta una semana antes de tomar de nuevo hemocultivos, confiando que en este tiempo desaparezca el efecto inhibitor del antimicrobiano en sangre. En caso de tener que indicar un tratamiento es difícil pronunciarse aquí por una determinada pauta. Ésta deberá estar condicionada por la negatividad de las pruebas serológicas previas a

Coxiella y *Bartonella* spp (sencillas y de fácil disponibilidad en cualquier centro), los antecedentes epidemiológicos del paciente (EI nativa o protésica, manipulaciones previas) y la respuesta al tratamiento empírico iniciado [258] (generalmente suele utilizarse la combinación ampicilina + aminoglucósido). No obstante, esta entidad siempre seguirá siendo un reto para el clínico y debe considerarse como una de las causas para la indicación quirúrgica electiva si no hay respuesta al tratamiento empírico empleado (véase más adelante).

8.4. MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LA EI

En la EI es indispensable utilizar antimicrobianos bactericidas a altas dosis y durante periodos prolongados. Por ello tan importante es conocer la CMI del fármaco, como la vigilancia estrecha de los niveles plasmáticos del mismo para atenuar en lo posible sus efectos tóxicos y asegurar la eficacia terapéutica. Para esto debe solicitarse los niveles plasmáticos de los antimicrobianos potencialmente tóxicos 30 minutos después de la dosis (nivel PICO) e inmediatamente antes de la nueva dosis (nivel VALLE) a los 2 días de comenzado el tratamiento y con controles semanales. He aquí los valores de referencia:

	PICO	VALLE
GENTA TOBRA y NETILMICINA	5-12 ug/ml	1-2 ug/ml
AMIKACINA	15-25 ug/ml	3-5 ug/ml
VANCOMICINA	20-40 ug/ml	5-10 ug/ml

Para conseguir unos niveles terapéuticos adecuados, sin llegar a niveles tóxicos, es recomendable guiarse por el aclaramiento de creatinina, que nos dará una idea de la función renal y nos permitirá ajustar las dosis.

En mayores de 65 años se aplicará la ecuación de Cockcroft y Gault, para ajustar el aclaramiento de creatinina calculado (Ccr) que nos permite bviar la determinación de Creatinina en orina de 24 h.

$$\text{Ccr (ml/m)} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso en Kg} / \text{Cr (mg \%)} \times 72$$

En mujeres se multiplica el resultado por 0.85

Ejemplo: si el Ccr calculado es igual a 70, se dará el 70% de la dosis standard.

De todas formas, existen evidencias bastante sólidas derivadas de los estudios experimentales de que en la mayoría de las endocarditis pueden usarse los aminoglucósidos en monodosis [259-262], lo que supone una reducción importante de su toxicidad (al evitar la desaturación del transportador de membrana en la célula renal) y obvia la necesidad de monitorización. Tan solo en algunos sobre endocarditis experimental por enterococo fue superior el régimen de aminoglucósidos administrado cada 8 horas [263,264]. Por otra parte, estudios realizados en humanos con endocarditis estreptocócica de bajo riesgo de complicación han demostrado la eficacia de pautas en unidosis [135,138,139]. Creemos por tanto que los beneficios de una menor toxicidad superan claramente una hipotética menor eficacia, no demostrada hasta ahora salvo en le estudio antes mencionado, y por ello siempre recomendamos las pautas en unidosis en este documento.

8.5. TRATAMIENTO QUIRURGICO:

La cirugía juega un papel fundamental en el tratamiento actual de la EI desde las primeras intervenciones en 1965 [265,266] y es, sin lugar a dudas, una de las responsables de la reducción de la mortalidad en los últimos tiempos. Suele ser necesaria en esta entidad en el 25-30% de las ocasiones durante la fase aguda y, de manera diferida, hasta en otro 20-40% de los casos en que se logró la curación microbiológica [267-269].

Los resultados de la cirugía dependen de muchos factores, La condición preoperatoria del paciente, el germen responsable, el momento de la cirugía y su preparación previa, la técnica quirúrgica (incluido el método

elegido para la reparación), el manejo postoperatorio y el seguimiento posterior. La consideración de que un paciente necesita operarse, el mejor momento para hacerlo y la evaluación de si el paciente va a ser capaz de resistir una actuación tan agresiva, son todas ellas decisiones complejas que exigen una reflexión juiciosa, basada en una amplia experiencia clínica. Delimitar la frontera entre la necesidad de una actuación quirúrgica (para resolver una complicación intracardiaca por ejemplo) y adoptar una actitud expectante hasta la hipotética mejoría del paciente no es un asunto fácil, especialmente en pacientes muy deteriorados que difícilmente iban a tolerar una intervención [270,271]. Por otra parte, nuestra memoria puede encontrar afortunadamente los rostros de pacientes que fueron en su día considerados "inoperables" y que tras una tensa decisión salvaron la vida gracias al cirujano. Los factores de riesgo para una mayor mortalidad peri ó post-operatorio comúnmente aceptados son la edad, el estado funcional previo (grados de la NYHA), el fracaso renal y la endocarditis de curso agudo, habitualmente producida por *S. aureus* [272-277]. En estos casos es cuando se hace más acuciante tomar una decisión, porque en general, es siempre preferible operar cuando la cirugía se realiza precozmente, antes de que la complicación intracardiaca o el estado general del paciente se deteriore hasta un grado crítico [268,269,278,279]. En el momento en que se considera necesaria la cirugía ésta debe de hacerse rápidamente ya que de lo contrario, cada día que pasa aumenta significativamente la mortalidad. Así, un paciente con una endocarditis mitral por ejemplo, con una regurgitación mitral severa comprobada mediante ecografía y "estable" con un diurético y un IECA, tiene una mortalidad quirúrgica de un 15-20%. Este mismo paciente puede estar una semana más tarde en situación de edema agudo de pulmón precisando inotrópicos y ventilación mecánica, pero en este caso su mortalidad perioperatoria será del 60% (y evidentemente, del 100% si no se opera). Es pues necesario desterrar completamente la idea de que hay que "enfriar" la endocarditis antes de operar [272,276,277,280,281]. La sola extirpación de la verruga, con o sin prótesis acompañante, es capaz de curar y salvo casos muy concretos (presencia de abscesos paravalvulares con cultivo positivo), la recidiva en forma de endocarditis protésica precoz es rara, no superando generalmente el 5 % [282]. La tasa de dehiscencia valvular depende de la dificultad técnica encontrada para la reparación (mayor si presencia de absceso) pero no suele superar el 10 % y aunque algunos autores ha encontrado una tasa mayor de dehiscencias en los casos de El "activa" [283,284], esto no ha sido corroborado por otros [285-288], posiblemente por las mejoras técnicas experimentadas en los últimos años. No compensa por tanto demorar de manera "peligrosa" una cirugía necesaria en aras de una hipotética reducción de la tasa de dehiscencia ó recidiva posterior. En este sentido, el entendimiento con el servicio de Cirugía Cardíaca es fundamental.

Actualmente existen unos criterios aceptados universalmente para la indicación quirúrgica: son los **criterios absolutos** (grado de evidencia A-B). Y hay otros que deben interpretarse de forma individualizada y que por sí mismos no sientan la indicación, aunque en determinadas circunstancias o bien debido a una combinación de ellos, la aconsejan: son los **criterios relativos** (grados de evidencia B-C).

8.5.1. Criterios absolutos: Poseen un grado alto de evidencia (I-B) y deben inclinar a realizar una cirugía urgente-preferente (24-48 h)

- **Fallo cardíaco progresivo, en El aórtica** (¡no debe esperarse a que el fallo sea completo!) [286,287, 289-293].
- **Fallo cardíaco completo ó rápidamente progresivo en localización mitral** que no responde completamente a tratamiento médico intensivo o que recidiva [286, 288-293].
- **Episodios embólicos múltiples** (2 o más) tras una semana de tratamiento antimicrobiano correcto en fármaco y dosis (germen identificado y CMI conocida) en territorio sistémico, ya que se ha demostrado que la incidencia de embolismos se reduce drásticamente tras iniciar el tratamiento antimicrobiano [294,295]. Por tanto, la repetición de este fenómeno debe hacer considerar la no eficacia del tratamiento médico y optar entonces por el quirúrgico antes de que el daño sea irreparable. Es preciso conocer además que los pacientes con más riesgo son aquellos con localización mitral, edad avanzada, etiología por *S. aureus*, fibrilación auricular y antecedente de episodio embólico previo. No se consideran aquí los embolismos pulmonares sépticos en la endocarditis derecha ya que estos no agravan significativamente el pronóstico, por lo que no pueden considerarse un criterio absoluto de intervención [46,47].
- **Bacteriemia (hemocultivos positivos) persistente** más de 7 días a pesar de tratamiento antimicrobiano adecuado (¡sospechar entonces la existencia de absceso paravalvular!) [296-298].

- **Desarrollo de bloqueo AV o BRI** que no revierten con tto médico adecuado, ya que generalmente indican disección del anillo valvular con formación de absceso y/o trayectos fistulosos [299,300] .
- **Pericarditis purulenta.**
- **Dehiscencia protésica u obstrucción:** la obstrucción ó malfuncionamiento protésico suele verse antes de la dehiscencia en la EI protésica tardía, con rápido aumento de los gradientes [293, 301].
- **Recidiva.** En caso de ser la primera recidiva puede intentarse nuevo tratamiento médico, durante 6-8 semanas a las máximas dosis permitidas .
- **Endocarditis por hongos,** especialmente los filamentosos. Se debe comenzar con tratamiento médico y no demorar la intervención más de 7días, como mucho, por el peligro grande de fenómenos embólicos que son de dimensiones gigantescas y de muy mal pronóstico. Intentar curar una endocarditis micótica solo con tratamiento médico es una temeridad [302]. Tan solo en la endocarditis por *Candida* spp, sin complicaciones intracardiacas evidentes, es posible intentar un tratamiento exclusivamente médica si las condiciones del paciente no favorecen un rápido tratamiento quirúrgico [303].

8.5.2. Criterios relativos: No son tan universalmente aceptados (grados de evidencia IIa-B, IIb-C). Inclinan no obstante también hacia la opción quirúrgica, aunque puede concederse un tiempo mayor de demora

- **Fallo cardiaco que se resuelve con tratamiento médico.** Podría deberse a una situación hiperdinámica (ej. Fibrilación auricular paroxística) o a una sobrecarga ventricular (fluidoterapia). No obstante si la regurgitación valvular es importante, exige una vigilancia estrecha y posiblemente sea necesaria la cirugía, aunque no urgente [290-293].

- **Un episodio embólico en territorio sistémico tras la primera semana de tratamiento antimicrobiano correcto.**

- **Vegetaciones visualizadas por ECO en EI izquierda que crecen tras la primera semana de tratamiento antimicrobiano adecuado y/o que presentan un riesgo embólico acentuado** (móviles, pediculadas, localizadas en valva anterior mitral y de más de 1.5 cms de diámetro máximo). Este tema ha sido muy debatido en los últimos años, pues mientras algunos autores encuentran una clara relación de la frecuencia de los fenómenos embólicos con los factores antes enunciados [304-306], otros obtienen resultados contradictorios [307,308]. Por tanto, tan solo puede considerársele un criterio relativo, sujeto a otras valoraciones complementarias.

- **Cierre precoz de la mitral en la EI aórtica con insuficiencia severa.**

- **No disponibilidad de tratamiento antimicrobiano bactericida adecuado.**

- **Fiebre persistente (más de 1 semana)** a pesar de tratamiento médico adecuado sin otra causa demostrable ya que debe hacernos sospechar un absceso intracardiaco [309,310]. En estos casos es mandatoria la realización de una ecografía transesofágica, aunque debe recordarse que en las EI protésicas incluso esta técnica puede no ser diagnóstica. Por otra parte deben excluirse otras causas de fiebre tales como abscesos extracardiacos, flebitis ó fiebre por fármacos [311]

- **Criterios microbiológicos:**

- El protésica precoz (sin dehiscencia severa o obstrucción comprobada) excepto por *S. viridans* altamente sensible a penicilina [312-315].
- El izquierda por *S. aureus*, especialmente en válvula protésica [284,315].
- El por gram-negativos [316], *Brucella* spp [317,318] o *Coxiella burnetti* [318] .
- El por germen no identificado y evolución no satisfactoria con el tratamiento empírico empleado [252-254].

La simple suma de varios criterios relativos no establece por si sola la indicación de tratamiento quirúrgico y en todo momento debe valorarse la situación clínica del enfermo así como su patología (localización de la endocarditis, microorganismo responsable, tiempo de evolución, situación hemodinámica y calidad de vida previa...).

Hay que tener en cuenta que no todos los criterios relativos tienen el mismo valor en los diversos tipos de endocarditis y así, el deterioro hemodinámico tiene mucho mas valor en la EI protésica que en la EI derecha, por ejemplo.

En caso de intervención quirúrgica se enviarán muestras a anatomía patológica y microbiología. En

caso de aislarse el microorganismo responsable en estas muestras se procederá a nuevo ciclo completo de tratamiento antibiótico (4 - 6 semanas). Si no se aislase microorganismo alguno en el material extirpado, se continuará el tratamiento ATB hasta terminar el periodo establecido de antemano, aunque puede dejarse un margen de al menos DOS SEMANAS de tratamiento [319].

Las técnicas de reparación quirúrgica son variadas e incluyen:

1. Resección valvular simple: es la técnica de elección en la EID [320,231]. Deja una insuficiencia valvular severa, pero que se controla fácilmente con diuréticos.
2. Reparación de mitral mediante valvuloplastia. Puede ser una opción interesante en manos expertas si la destrucción valvular no es muy intensa [322-326].
3. Prótesis biológica: hechas de pericardio porcino o bovino generalmente. No precisan anticoagulación, pero su deterioro (fundamentalmente debido a la calcificación) es acusado a los 7-10 años, especialmente en pacientes menores de 65 años [327,328].
4. Prótesis metálicas: precisan anticoagulación, pero el deterioro estructural es menor y pueden durar en teoría toda la vida del paciente, si bien en el hipotético caso de que la infección no estuviese controlada, serían menos resistentes [329].
5. Homoinjertos criopreservados: esta técnica está ya disponible en muchos hospitales y permite la reparación de estructuras aórticas muy dañadas por la endocarditis. Requiere cierta pericia y los tiempos de circulación extracorpórea son elevados, pero los resultados son excelentes en endocarditis que de otro modo serían difícilmente reparables [330,331]. En los últimos años prótesis biológicas modificadas los han desplazado en parte por sus características de flexibilidad y sencillez a la hora de la colocación y el no ser necesario un banco de tejido humano [332].

9. ANTICOAGULACION

Se ha visto en el modelo experimental que la anticoagulación en la EI sobre válvula nativa aumenta claramente el riesgo de fenómenos embólicos hemorrágicos, especialmente en SNC, sin que por ello haya beneficio alguno en la curación [333-335]. Por ello no debe emplearse en esta patología como instrumento terapéutico, ya que el tratamiento más eficaz para evitar los fenómenos embólicos es la propia terapia antimicrobiana [294, 295, 336-341].

Sin embargo, en pacientes hipocoagulados (por ej. portadores de prótesis metálicas) que desarrollan una endocarditis infecciosa, algunos autores han visto un aumento del riesgo de embolismos en SNC al suprimir la anticoagulación [342]. No obstante, otros han referido un aumento de los eventos hemorrágicos y por ende, de la mortalidad al mantenerla [343]. Esto es especialmente acusado en los casos de EI aguda por *S. aureus* [344,345]. Por ello, creemos que la anticoagulación puede mantenerse cambiando siempre a heparina [346] en pacientes con EI protésicas de desarrollo subagudo (especialmente en válvulas en posición mitral y si el paciente presenta condición arritmogénica) y asintomáticos de cara al SNC (grado de evidencia: IIb-C). En los casos en que sospechemos –aunque sea mínimamente– que ya se haya producido un embolismo en SNC (alta probabilidad de transformarlo en hemorrágico) debe suspenderse transitoriamente al menos dos semanas y también parece prudente hacerlo en aquellas EI por *S. aureus* (alta incidencia de embolismos), especialmente si tenemos en cuenta que la gran mayoría precisarán reparación quirúrgica (grado de evidencia: IIb-C).

En los últimos años se han comunicado trabajos experimentales en los que se apreciaba una reducción en el número de eventos embólicos, así como una más rápida curación con el uso de antiagregantes [347,348]. Sin embargo, en humanos su uso ha arrojado resultados contradictorios [349-352] y con tan corta y dispersa casuística no es posible pronunciarse en un sentido u otro [353].

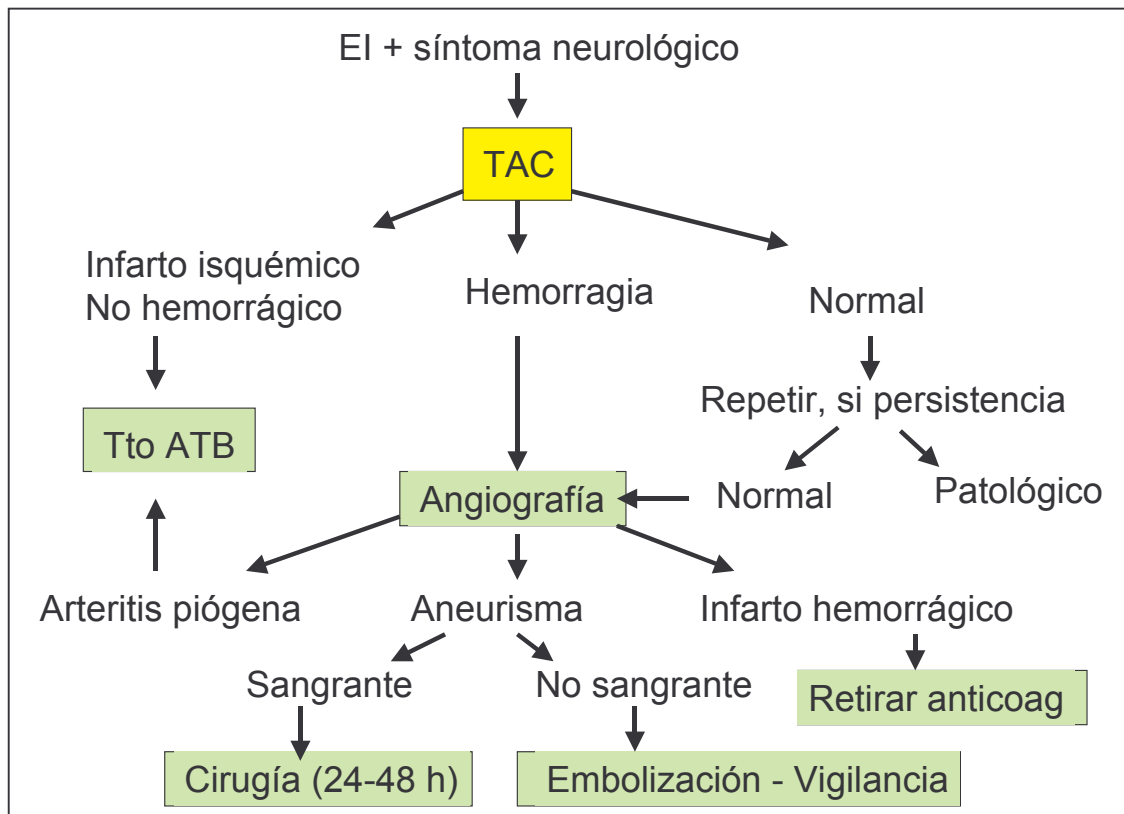
10. MANEJO DE EVENTOS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En todos los casos con sospecha es necesario solicitar un TAC cerebral (ó RNM) antes de mantener el tratamiento anticoagulante y una medida prudente es realizar siempre en este grupo de pacientes (con o sin síntomas) el TAC ya que muchos embolismos son silentes o con muy poca expresividad clínica [354]. En caso de que visualicemos embolismos, lo más prudente es suspender la anticoagulación durante 1-2 semanas ya que un embolismo isquémico (especialmente si es extenso) puede transformarse en hemorrágico y esye riesgo es muy elevado si el paciente está anticoagulado [340,354-356]. Transcurrido este tiempo, la probabilidad de

nuevos embolismos y de sangrado es baja, por lo que puede instaurarse de nuevo, especialmente en pacientes con prótesis mitral metálica (alta incidencia de trombosis al suspender la anticoagulación), pudiendo ser más “permisivos” (índice de coagulación más bajo) con las prótesis aórticas [357].

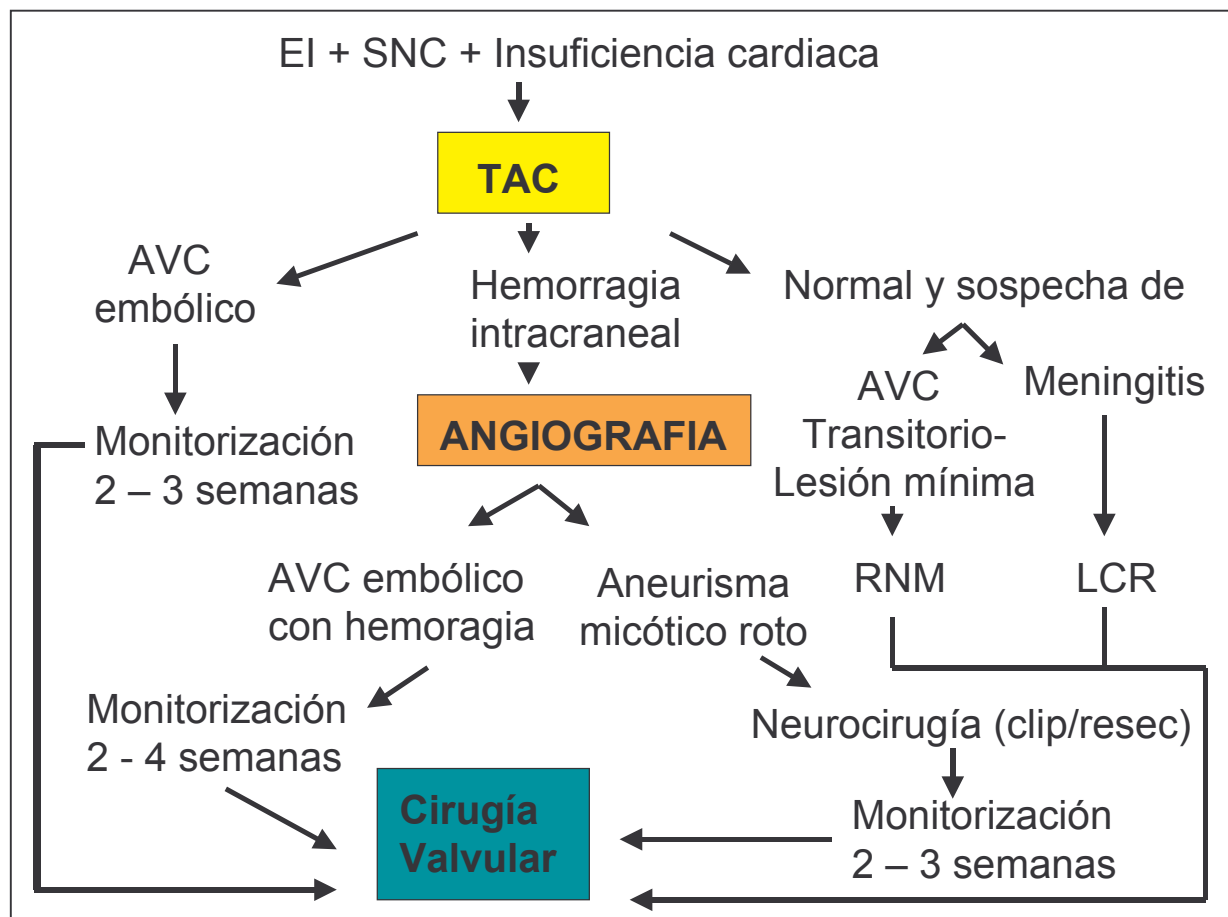
En los casos en que se haya producido una hemorragia cerebral es preciso realizar una angiografía cerebral ya que, aparte de un embolismo secundariamente hemorrágico, puede que se trate de un *aneurisma micótico*, aunque lo más frecuente es que se trate de una *arteritis infecciosa* [355-358]. En caso de que se demuestre una lesión sangrante aneurismática, debe procederse al abordaje neuroquirúrgico mediante "clip" cerebral ó by pass extracraneal-intracraneal [359, 360], o a la embolización si es técnicamente posible, antes del recambio valvular. Si el aneurisma no está roto, pero presenta signos de rotura incipiente (cefalea, meningismo...) debe intentarse la embolización y si ésta no es posible y el acceso quirúrgico es complejo, puede optarse por una actitud expectante, ya que la mayoría suelen resolverse con tratamiento antimicrobiano prolongado [361]. (Figura 2).

Figura 2. Actuación ante un evento neurológico en la EI



Cuando es preciso la reparación quirúrgica valvular después de un evento en el SNC debe dejarse un intervalo de 1-2 semanas entre ambos procesos si se ha tratado de un aneurisma intervenido y ampliarlo a 2-4 semanas si se ha tratado de un embolismo hemorrágico [362-365]. En caso de que se tratase de un episodio embólico no hemorrágico en SNC la reparación valvular puede hacerse precozmente (24-48 h) tras el evento embólico, pero transcurrido este tiempo, debe esperarse al menos 1 semana. En caso de que el episodio embólico fuese secundariamente hemorrágico debe esperarse al menos dos semanas, siendo lo ideal (baja probabilidad de resangrado), si el estado hemodinámico del paciente lo permite, cuatro (evidencia Ila-B) (Figura 3).

Figura 3. Actuación ante un evento neurológico y el desarrollo de insuficiencia cardiaca en la EI



11. SEGUIMIENTO EVOLUTIVO

Una vez establecido el diagnóstico en firme, conocido el germen responsable e iniciado el tratamiento antimicrobiano deben realizarse los siguientes controles:

- A) Se solicitarán **hemocultivos a los 3 y 7 días de iniciar el tratamiento**. En la mayoría de los casos los hemocultivos se negativizan a la semana y una persistencia de la positividad debe orientar hacia una complicación supurada intracardiaca (por ejemplo, un absceso periprotésico [296-298]) o bien hacia un régimen no del todo eficaz, bien por inadecuada penetración del fármaco en la vegetación o por gérmenes de difícil tratamiento, con grandes diferencias entre CMI y CMB (efecto de "tolerancia" como por ejemplo en los enterococos), desarrollo de resistencias intra-tratamiento por aumento de la CMI (efecto inóculo) ó por selección de cepas resistentes (estafilococos coagulasa-negativos) o inclusive por

estar producida por gérmenes escasamente sensibles a los tratamientos, como por ejemplo los hongos. Por ello, en estos casos debe determinarse la CMI y la CMB del microorganismo aislado para los antibióticos a los que habitualmente es sensible y asegurarnos de que los niveles de fármaco en plasma estén siempre por encima de la CMB si es posible.

Una forma indirecta de medir la actividad del antibiótico en la vegetación, hoy en desuso, 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, entre otras cosas por la variabilidad de los métodos empleados en su determinación y por lo engorroso de su proceso. En estudios que utilizaron métodos estandarizados se observó una buena correlación entre el título del PBS y la curación microbiológica de los pacientes. En uno de ellos [366] no se observaron fracasos terapéuticos cuando los PBS pico y valle fueron $\geq 1/64$ y $\geq 1/32$ respectivamente. En el otro trabajo [367] 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 tratamientos [368].

B) Semanalmente se controlarán **hemograma, GUI y creatinina**. Se hará también **Rx de tórax y ECG** cada 3-4 días inicialmente y si se logra la estabilidad, semanalmente. La prolongación del intervalo PR suele verse en EI mitrales y revela edema perilesional que afecta al sistema de conducción (nodo AV, próximo al aparato valvular mitral), por lo que suele regresar en pocos días. En cambio, la aparición dolor isquémico + alteraciones en el ST ó de un bloqueo de rama ó AV debe hacernos sospechar un absceso paravalvular aórtico con un más que probable trayecto fistuloso (incluso con disección coronaria), por lo que es una indicación absoluta de cirugía [299,300].

C) **Medición de la fiebre**. Si persiste o reaparece, deben extraerse nuevos hemocultivos, que si son positivos para el mismo germen obligarán a replantearse el tratamiento (germen resistente o formación de absceso paravalvular).

En caso de que sean negativos deben valorarse las siguientes posibilidades:

1. Aparición de nuevos focos sépticos (artritis, empiema, absceso perirrenal, absceso esplénico...), en los que los que existe un gran población bacteriana y la penetración del antimicrobiano es deficiente. La aparición de signos heraldos (por ejemplo, dolor abdominal en el absceso esplénico) puede orientar hacia la solicitud de nuevas pruebas diagnósticas (ecografía, TAC).

2. Descartar existencia de flebitis por catéter y aún en caso de duda cambiar la vía enviando la punta del catéter para cultivo semicuantitativo (Maki) a microbiología. Si es una vía central, actuar siguiendo el protocolo establecido en el centro para infecciones por catéteres.

3. Fiebre medicamentosa. Suele comenzar a los 7-10 días de iniciado el tratamiento y puede acompañarse de signos orientativos (rash cutáneo pruriginoso, descamación de piel, eosinofilia...) y también de

empeoramiento en el aclaramiento renal (toxicidad por el propio fármaco y realce de sus efectos secundarios al disminuir su aclaramiento). Es particularmente frecuente cuando se emplea vancomicina ó anfotericina, pero también puede darse con cloxacilina (nefritis intersticial alérgica) y también con otros beta-lactámicos a altas dosis [311].

4. Persistencia de foco infeccioso intracardiaco activo: absceso paravalvular o intramiocárdico que pueden ser sospechados por aparición de trastornos de la conducción pero que raras veces son objetivables en la ECO 2D, debiéndose entonces realizar una ECO transesofágica de cara a decidir el tratamiento quirúrgico. La persistencia de fiebre, taquicardia en reposo y leucocitosis es un dato muy orientativo en este sentido [309,310].

Hay que hacer notar que en presencia de fracaso renal y si el tamaño de las vegetaciones es mayor de 2 cm (diámetro mayor en cualquier proyección ecográfica) el tiempo de defervescencia es más prolongado, especialmente en la EI derecha [46,47]. En esta entidad, dado su escaso deterioro hemodinámico no es necesario el planteamiento quirúrgico a priori por esta eventualidad.

Cuando haya dudas entre las posibilidades 3-4, se suspenderá tratamiento durante al menos 48 h, extrayendo entonces hemocultivos. Si la fiebre desaparece y los hemocultivos son negativos la posibilidad 3 será la más probable. Si son positivos y la CMI y los niveles plasmáticos eran adecuados, el punto 4 será el más probable por lo que, dependiendo del resto de factores se optará por seguir durante el máximo tiempo recomendado (generalmente 6 - 8 semanas) el tratamiento médico y/o recurrir a la cirugía.

D) Al completar el tratamiento antimicrobiano es imprescindible realizar **hemocultivos de control** a las 48-72 h con el fin de asegurar la curación bacteriológica. También es conveniente realizar **ECO de control** previa al alta si el paciente presentaba vegetaciones, teniendo en cuenta que aunque su tamaño suele disminuir, pueden permanecer durante muchos meses, aunque ya lógicamente estériles [369]. Sin embargo serán siempre una amenaza permanente de nueva colonización bacteriana e incluso pueden dar embolismos tardíos meses después de lograda la curación microbiológica, aunque esto es poco frecuente [370]. Por otro lado, hay que considerar que la verruga endocárdica en una válvula destrozada se comporta, aunque muy burdamente, como una válvula al fin y al cabo. Al producirse la curación microbiológica comienza también el proceso de retracción, por lo que la insuficiencia valvular, lejos de disminuir, va a aumentar con la curación. Esto va a hacer necesario un recambio valvular posterior por motivos puramente mecánicos. Debe considerarse siempre esta posibilidad antes del alta (el paciente empeorará en su domicilio...) cuando hay una regurgitación valvular severa [280,301,371].

E) El seguimiento se realizará en consultas externas, con **al menos tres revisiones clínico bacteriológicas a los 1-2, 3-4 y 6 meses** que comprenderán: **hemograma, VSG, GUI, creatinina, hemocultivos y/o serología, Rx de tórax y ECG. Se hará al menos un control ecocardiográfico y una nueva evaluación quirúrgica** dependiendo de sus estado funcional si el paciente no se había intervenido en la fase aguda. En caso de que se colocara prótesis cardiaca, se evaluará mediante ecografía el adecuado funcionamiento y la aparición de recurrencias (5-15%) o dehiscencias asépticas (15%-25%) [72,312,]. En caso de EI micótica ó brucelar que exigen un periodo de tiempo prolongado el seguimiento será de un año como mínimo. La endocarditis por fiebre Q va a precisar un tratamiento aún más prolongado (2 – 5 años), por lo que el seguimiento posterior deberá ser igualmente prolongado, facilitando al paciente la accesibilidad al centro especializado ante la reaparición de fiebre.

12. PREVENCIÓN DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La alta mortalidad de la endocarditis infecciosa y el hecho de que conozcamos los fundamentos patogénicos de su desarrollo, justifica sobradamente la atención prestada para su prevención. Las medidas preventivas incluyen recomendaciones higiénicas (por ejemplo la higiene buco-dentaria) pero también la evitación de bacteriemias en determinados procedimientos diagnósticos o terapéuticos que pudiesen desencadenar el proceso. Es preciso decir desde el principio que estas recomendaciones están basadas en opiniones de expertos [374] con escasa evidencia científica (nivel C). Diversos estudios en modelos animales han demostrado la utilidad del uso de antimicrobianos en la prevención evitando la adhesión de los microorganismos al endotelio lesionado, incluso con dosis subinhibitorias [375], por lo que, en teoría, su uso

“preventivo” podría abortar muchas de las hipotéticas endocarditis que podrían desencadenarse en pacientes especialmente predisuestos. Sin embargo el uso indiscriminado de antimicrobianos no está exento de riesgos, como el aumento de reacciones adversas (en ocasiones grave como la anafilaxia) y selección de cepas de microorganismos resistentes [376].

Parece por tanto razonable su empleo en aquellas circunstancias con mayor riesgo para desarrollarla en función del tipo de cardiopatía predisponente y del riesgo de desarrollar bacteriemia asociado a un determinado procedimiento (**tabla 8**) [377,378]. Como no es posible recomendar una pauta que elimine el riesgo de endocarditis en todos los casos, será necesario utilizar el buen juicio clínico para valorar la necesidad de profilaxis en casos determinados. Así algunos autores solo la consideran en aquellos casos con cardiopatía de riesgo moderado, la existencia de edad avanzada, enfermedades crónicas, inmunodepresión o mala higiene bucodental.

12.1. Cardiopatías predisponentes (tabla 9)

La AHA en sus últimas recomendaciones del año 1997, consideró varios niveles de riesgo según el tipo de cardiopatía predisponente [378]. Los pacientes con cardiopatía deberían disponer de información escrita detallada del tipo de lesión y de los procedimientos de riesgo en los que se les aconseja utilizar profilaxis. Distinguiamos así diversos grupos de pacientes:

- a. Pacientes de riesgo elevado: En ellos estaría indicada la profilaxis en todos los casos.
 - i. Prótesis valvulares
 - ii. Pacientes con endocarditis previa
 - iii. Cardiopatías cianosantes complejas (Tetralogía de Fallot, ventrículo único)
 - iv. Shunt sistémico-pulmonares
- b. Pacientes de riesgo moderado: Se recomienda utilizar profilaxis tan solo en procedimientos de alto riesgo
 - i. La mayoría de las cardiopatías congénitas^a (CIV, *ductus arteriosus*, coartación aorta, aorta bicúspide, CIA *ostium primum*)
 - ii. Resto de las disfunciones valvulares adquiridas^a
 - iii. Miocardiopatía hipertrófica
 - iv. Prolapso mitral con regurgitación y/o engrosamiento de valvas (especialmente en varones > 45 años)

(^a) algunos expertos las consideran dentro de las cardiopatías de riesgo elevado [377].

12.2. Procedimientos con riesgo de bacteriemia (tabla 10)

Son el otro pilar en que debe basarse la indicación de profilaxis. Existen discordancias entre los expertos en relación con el riesgo de bacteriemia para los diferentes procedimientos, por lo que desglosaremos los procedimientos:

- a. Procedimientos dentales
 - v. La extracción de piezas e intervenciones que interesen la encía se asocian a bacteriemia con mayor frecuencia. Sin embargo, varios estudios caso-control no han demostrado que estos procedimientos se asocien con mayor frecuencia con endocarditis [379,380]. Además, en la mayoría de los casos ocasionados supuestamente por microorganismos de la flora oral, los pacientes no refieren un antecedente reciente de manipulación dental y es sabido que puede ocasionarse bacteriemia con la simple masticación o el cepillado dental, sin necesidad de otras manipulaciones más agresivas, por lo que dudosamente vamos a prevenir la inmensa mayoría de las bacteriemias [380]
 - vi. Por todo ello la indicación de usar profilaxis antibiótica no tiene por el momento evidencia científica [381]. Sin embargo, por los motivos aducidos al inicio de este capítulo, parece razonable indicarla en procedimientos con alto riesgo de

- bacteriemia, especialmente si es de alto inóculo (**tabla 9**), y que se desarrollen en pacientes con cardiopatía de mayor riesgo y también considerarla al menos en los de riesgo moderado.
- vii. Al mismo tiempo, resulta indispensable mantener una higiene dental adecuada y realizar las intervenciones necesarias previamente a la sustituciones valvulares programadas. También puede ser útil la utilización de enjuagues orales con un antiséptico como clorhexidina (0,12-2%) previamente al procedimiento.
- c. Procedimientos ORL
 - i. La amigdalectomía (35%) y otras intervenciones que interesen la mucosa del tracto respiratorio superior se asocian a bacteriemia con frecuencia, por lo que se recomienda profilaxis [382].
 - d. Procedimientos digestivos
 - i. Las intervenciones esofágicas por vía endoscópica como la escleroterapia de varices (32-40%) y dilatación esofágicas (12-72%), ocasionan con frecuencia bacteriemia. La cirugía biliar y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (15-39%), especialmente cuando existe obstrucción e infección, también conllevan un riesgo elevado de bacteriemia [382].
 - e. Procedimientos genitourinarios
 - i. Procedimientos con mayor riesgo de bacteriemia: resección prostática transuretral, dilatación y sondaje uretral [382].
 - ii. Estos procedimientos se asocian con bacteriemia especialmente cuando existe infección preexistente, por lo que el factor clave en estos casos sería la detección y tratamiento previo de la bacteriuria antes de proceder a la manipulación.
 - f. Otros procedimientos:
 - i. La manipulación de tejidos infectados conlleva también un riesgo de bacteriemia, especialmente en abscesos e infecciones de tejidos blandos, en los que debería iniciarse previamente el tratamiento adecuado según cada caso. En caso contrario debería administrarse la primera dosis del antimicrobiano previamente al procedimiento quirúrgico.
 - ii. Recientemente se han comunicado algunos casos relacionados con la colocación de “piercing”. Aunque no existe evidencia de la utilidad de la profilaxis con antimicrobianos ésta debería considerarse en pacientes con cardiopatía de alto riesgo, si bien debe insistirse en extremar las medidas de asepsia en su colocación [383].
 - iii. En los últimos años se ha observado un incremento de las endocarditis nosocomiales relacionadas con manipulaciones vasculares, ocasionadas en su mayoría por *Staphylococcus aureus*, no existiendo hasta el momento ninguna evidencia de la eficacia del empleo profiláctico de antimicrobianos. En este sentido resulta imprescindible la prevención y tratamiento adecuado de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares, especialmente en aquellos pacientes con cardiopatías predisponentes de riesgo alto y moderado [384,385].
 - iv. En cirugía cardíaca está indicada realizar profilaxis con la misma pauta que se recomienda para la intervención, fundamentalmente destinada a la prevención de la infección de la herida quirúrgica.

Tabla 8. Recomendaciones de profilaxis antibiótica en endocarditis infecciosa

	Riesgo de desarrollar endocarditis según cardiopatía predisponente	
Riesgo de bacteriemia en relación con el procedimiento	Elevado	Moderado/ Bajo

Elevado	Recomendada (Clase CI)	Considerar (Clase C II)
Bajo	Considerar (Clase C II)	No indicada (Clase C II)

Tabla 9. Riesgo para endocarditis según cardiopatía predisponente

Elevado	Moderado	Bajo
Prótesis valvulares Endocarditis previa Cardiopatía cianosantes Shunts sistémico-pulmonares	Valvulopatías adquiridas(*) Prolapso mitral con insuficiencia Miocardiopatía hipertrófica obstructiva Resto de cardiopatías congénitas	Prolapso mitral sin insuficiencia CIA aislada Marcapasos y desfibriladores Enfermedad coronaria Soplos funcionales

(*) Algunos autores consideran la insuficiencia mitral y aórtica de cualquier etiología de riesgo elevado

Tabla 10. Riesgo de bacteriemia con distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos

Procedimiento	Riesgo elevado	Riesgo bajo
Dental	Extracciones dentales, implantes y todos los que impliquen traumatismo gingival ó sobre la mucosa (sangrado)	Resto de procedimientos, ortodoncia, inyección de anestesia local intrabucal
ORL y tracto respiratorio	Amigdalectomía Adenoidectomía Broncoscopia rígida	Intubación endotraqueal Fibrobroncoscopia
Digestivo	Dilatación esofágica Esclerosis de varices Colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica con obstrucción tracto biliar Cirugía biliar ó sobre la mucosa del tracto digestivo	Ecocardiografía transesofágica Endoscopia con ó sin biopsia
Genitourinario	Citoscopia, dilatación uretral, sondaje vesical en presencia de infección Biopsia prostática	Cateterismo, dilatación uretral ó sondaje, en ausencia de infección Litotricia Cesárea Histerectomía vaginal Inserción de DIU
Cutáneos	Cirugía sobre tejidos infectados	

12.3. Pautas antibióticas recomendadas [377-379, 386]

Como norma general los antimicrobianos con fines profilácticos deben administrarse por vía oral o parenteral previamente al procedimiento (1-2 horas), de manera que alcancen concentraciones elevadas en suero durante el mismo. Para ello es preciso administrar dosis altas habitualmente únicas, salvo en intervenciones prolongadas. En pacientes que no toleren la vía oral, puede utilizarse la vía intramuscular e intravenosa, aunque la primera debe evitarse en pacientes anticoagulados. La vancomicina debe administrarse en perfusión intravenosa durante 1 hora. Los pacientes que hayan realizado previamente tratamientos prolongados con betalactámicos deben recibir un antimicrobiano distintos (macrólidos o glicopéptidos) por la posibilidad de que sean portadores de microorganismos resistentes a estos fármacos. Tras la administración de una primera dosis antes del procedimiento no se considera necesaria una segunda dosis tras el mismo salvo en pacientes de muy alto riesgo

- g. Procedimientos dentales, sobre la mucosa orofaríngea, esofágica o respiratoria
- i. Pacientes que toleran vía oral
 - Amoxicilina 2 g por vía oral, 1 hora antes
 - ii. Pacientes que no toleran la vía oral
 - Ampicilina 2 g IM ó IV 30 minutos antes
 - iii. Pacientes alérgicos a la penicilina
 - Clindamicina 600 mg VO 1 hora antes ó
 - Claritromicina 500 mg VO 1 hora antes
 - iv. Alérgicos a penicilina e intolerantes a la vía oral
 - Vancomicina 1 g vía IV, 1-2 horas antes ó
 - Teicoplanina 400 mg IM ó IV, 1 hora antes ó
 - Clindamicina 600 mg IV, 30 minutos antes
- h. Procedimientos genitourinarios y digestivos
- i. Pacientes con riesgo moderado que toleren vía oral
 - Amoxicilina 2 g VO mas gentamicina 1,5 mg/kg IM ó IV 30 minutos antes
 - ii. Pacientes con riesgo moderado que no toleren vía oral
 - Ampicilina 2 g IV ó IM más gentamicina 1,5 mg/kg IM ó IV 30 minutos antes
 - iii. Pacientes con riesgo elevado
 - Ampicilina 2 g IV ó IM más gentamicina 1,5 mg/kg IM ó IV 30 minutos antes
 - Se aconseja repetir dosis de amoxicilina 1 g VO ó Ampicilina 1 g IV/IM a las 6 horas del procedimiento
 - iv. Pacientes alérgicos a penicilina
 - Vancomicina 1 g IV ó Teicoplanina 400 mg IM ó IV mas gentamicina 1,5 mg/kg IM ó IV 1-2 horas antes

BIBLIOGRAFIA:

1. Delabaye F, Goulet V, Lacassin F *et al.* Characteristics of infective endocarditis in France 1991: a one year survey. *Europ Heart J* 1995; 16: 394-401.
2. Hogevik H, Olaison L, Andersson B, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. *Medicine* 1995; 74: 324-39.
3. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL *et al.* Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995; 76: 933-6.
4. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C *et al.* Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
5. Wilson WR, Geraci Je. Treatment os Streptococcal unfective endocarditis. *Am J Med* 1985; 74 (suppl 6B): 128-137.
6. Romero-Vivas J, Romero-Vivas F, Bouza E, Matínez-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
7. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE *et al.* Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90-94.
8. Mylonakis E and Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-1330
9. Steckelberg J, Wilson W. Risk factors infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 9-19
10. Durack D. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995; 332: 38-44
11. Moreillon P, Que Ya, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 297-318
12. Malinverni R, Overholser CD, Bille J, Glauser MP. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extraction. *Circulation* 1988; 77: 182-187.
13. Strom BJ, Abrutyn F, Berlin JA *et al.* Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and non dental exposures. *Circulation* 2000; 102: 2842-8.
14. Steckberg JM, Melton LJ 3rd, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *AM J Med* 1990; 88: 582-88.
15. Abbot KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2002; 91: 203-9
16. Gouello JP, Asfar P, Brenet O, Kouatcher A, Berthelot G, Alquier P. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med* 2000; 28: 377-82
17. Martino P, Micozzi A, Venditti M *et al.* Catheter-related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients. *Rec Infect Dis* 1990; 12: 250-7
18. Finland M, Barnes MW. Changing etiology of bacterial endocarditis in the antibacterial era. Experience at Boston city hospital 1933-1965. *Ann Intern Med* 1970; 72: 341-348.
19. Pelletier LL, Petersdorff RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from University of Washington hospital, 1963-72. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 287-313
20. von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Frieland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict cases definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-18
21. Garvey GJ, Harold CN. Infective endocarditis. An evolving disease. A review of endocarditis at the Columbia-Presbyterian Medical center 1968-1973. *Medicien (Baltimore)* 1978; 57: 105-126.
22. 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 Zeland. *Q J Med* 1990; 76: 753-762.
23. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, García Fernández MA. Infective endocarditis: a prospective study at the end of the twentieth century-new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicien (Baltimore)* 2001; 80: 298-307.
24. Geraci JE, Martin WJ. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VI. Subacute enterococcal endocarditis: clinical, pathologic and therapeutic considerations of 33 cases. *Circulation* 1954; 10: 173-94.
25. Vogler WR, Dorney ER, Bridges HA. Bacterial endocarditis: a review of 148 cases. *Am J Med* 1962; 32: 910-21
26. Mandell GL, Kaye D, Levinson ME *et al.* Enterococcal endocarditis: an analysis of 38 patients observed at the New York Hospital-Cornell Medical Center. *Arch Intern Med* 1970; 125: 258-64.
27. Moellering RC Jr, Watson BK, Kunz LJ. Endocarditis due to group D streptococci: comparison pf

- disease caused by *Streptococcus bovis* with that produced by the enterococci. Am J Med 1974; 57: 239-50.
28. Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ *et al.* Treatment of penicillin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. Ann Intern Med 1984; 100: 816-23.
 29. Rice LB, Clderwood SB, Eliopoulos GM *et al.* Enterococcal endocarditis: a comparison of prosthetic and native valve disease. Rev Infect Dis 1991; 13: 1-7
 30. Aznar R, Miró JM, Paré JC *et al.* Endocarditis infecciosa por estafilococos coagulasa negativos: revisión de 19 casos. Med Clin (Barc) 1989; 93: 721-26.
 31. 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: 381-4
 32. Whitener C, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Endocarditis due to coagulase negative staphylococci: microbiologic, epidemiologic, and clinical considerations. Infect Clin North Am 1993; 7: 81-96.
 33. Chu VH, Cabell CH, Abruytin E, *et al.* Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis merged database. Clin Infect Dis 2004; 39: 1527-30.
 34. Cabell CH and Abruytin E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis investigation. Infect Dis Clin N Am 2002; 16: 255-72
 35. Turk WPG, Howitt G, Turnberg LA, Fox H, Longson M, Matthews MB. Chronic Q fever. Q J Med 1976; 45: 193-217
 36. Tobin MJ, Cahill N, Gaerty G, Maurer B, Blake S, Daly K *et al.* Q fever endocarditis. Am J Med 1982; 72: 396-400
 37. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Leport C *et al.* Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. Arch Intern Med 1993; 153: 642-648.
 38. A de Alarcón-González, E. Cañas García-Otero, M.E, Jiménez- Mejías, M.J. Sobrino Márquez, M.J. Reyes-Domínguez y R. Torronteras Endocarditis por Fiebre Q. Análisis de seis casos *Medicina Clínica (Barc)* 1993;100:664-667
 39. Sanchez-Recalde A, Maté I, López E, Yebra M, Merino JL, Perea J, Téllez A, Sobrino JA. Endocarditis por *Coxiella burnetii*: evolución a largo plazo de 20 pacientes. Rev esp Cardiol 2000; 53: 940-946
 40. Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch Intern Med. 1999 Jan 25;159(2):167-73.
 41. Robbins MJ, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Right-sided valvular endocarditis: Etiology, diagnosis, and approach to therapy. Am Heart J 1986; 11: 128-135
 42. Chan P, Ogilby JD, Segal B. Tricuspid valve endocarditis. Am Heart J 1989; 117: 1140-1146.
 43. Ramsey RG, Gunnar RM, Tobin JR. Endocarditis in the drug addict. Am J Cardiol 1970; 25: 608-618
 44. 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.
 45. 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.
 46. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. Ann Intern Med 1992; 117: 560-566 .
 47. A de Alarcón y J.L. Villanueva Endocarditis en adictos a drogas por vía parenteral. Endocarditis derecha. Influencia de la situación VIH. Rev Esp Cardiol 1998; 51 (supl 2): 71-78
 48. Lozano F, Nogales MC. Infecciones graves en adictos a drogas por vía parenteral. Enf Inf Microbiol Clin 1989; 7 (sup 1): 41-49.
 49. 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.
 50. M. Torres-Tortosa, A. Rivero, A. de Alarcón, A. Vergara, F. Lozano y JM Reguera Disminución de la frecuencia anual de endocarditis infecciosa en usuarios de drogas intravenosas en el sur de España. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 293-94

51. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf Ch, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005 May;91(5):571-5.
52. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985; 72: 31-7.
53. Glower DD, Landolfo KP, Cheruvu S et al. Determinants of 15-yr outcome with 1.119 standard Carpentier-Edwards porcine valves. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: S44-8.
54. Ivert TSA, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LAL. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984; 69: 223-32.
55. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O'Brien MF. Surgery for acquired heart disease. *J thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1708-24.
56. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors for prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardio-Thorac* 1988; 2: 340-6.
57. Rutlege R, Kim J, Applebaum RE. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1.598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch surg* 1985; 120: 469-72.
58. Boyce Jm, Potter-Bynoe G, Opal SM, Dziobek L, Medeiros AA. A common-source outbreak of *Staphylococcus epidermidis* infections among patients undergoing cardiac surgery. *J Infect Dis* 1990; 161: 493-9.
59. Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ, Austen WG, Swartz MN. Prosthetic valve endocarditis: analysis of 38 cases. *Circulation* 1973. XLVIII: 365-77
60. van der Broek PJ, Lampe AS, Berbee GAM, Thompson J, Mouton RP. Epidemic of prosthetic valve endocarditis caused by *Staphylococcus epidermidis*. *BMJ* 1985; 291: 949-50.
61. 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.
62. Fang G, Keys TF, Gentry LO et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia: a prospective, multicenter study. *Ann Intern Med* 1997; 103: 25-32.
63. Lytle BW, Priest BP, Taylor PC et al. Surgery for acquired heart disease: surgical treatment of prosthetic valve endocarditi. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 198-210.
64. 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: 447-55.
65. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moeller N, Skinhoj P, Rodashl VT. A study of 47 bacteremic *Staphylococcus aureus* endocarditis cases: 23 with native valves treated surgically and 24 prosthetic valves. *Scand Cardiovasc J* 1997; 31: 305-9
66. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU: prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995; 108: 688-94.
67. John MVD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factor for death. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1302-9
68. Saffle JR, Gardner P, Schoenbaum SC, Wild W. Prosthetic valve endocarditis: the case for prompt valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:
69. Yu VL, Fang GD, Keys TF et al. Prosthetic valva endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1073-7.
70. Saffle JR, Gardner P, Schoenbaum SC, Wild W. Prosthetic valve endocarditis: the case for prompt valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 416-20.
71. D'Udeken Y, David TE, Feindel CM, Armstrong S, Sun Z. Long-term results of reoperation for paravalvular abscess. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 48-53.
72. Jault F, Gandjbakheh I, Chastre JC et al. Prosthetic valve endocarditis with ring abscesses: surgical management and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1106-13.
73. Roberts NK, Child JS, Cabeen WR jr. Infective endocarditis and the cardiac conducting system. *West J Med* 1978; 129: 254-259.
74. Hutter AM Jr, Moellering RC. Assessment of the patinnt with suspected endocarditis. *JAMA* 1976; 235: 1603-1605.
75. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities

- complicating native valve active infection endocarditis. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1213-1217.
76. Wang K, Gobel F, Gleason DF, Edwards JE. Complete heart block complicating bacterial endocarditis. *Circulation* 1972; 46: 939-947.
 77. Roberts NK, Somerville J. Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis. *Br Heart J* 1969; 31: 395-6.
 78. 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.
 79. San Román J, Vilacosta I, Zamorano J, Almería C, Sánchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right side endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1226-30
 80. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. A negative transthoracic echocardiogram obviates the need for transophageal echocardiography in patients with suspected native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 101-103.
 81. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 614-617.
 82. Rozich JD, Edwards WD, Hanna RD, *et al.* Mechanical prosthetic valve associated strands: Pathologic correlates to transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 97-100.
 83. Shively B, Gurule F, Roldán C, Legget J, Schiller N. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 391-7.
 84. Daniel W, Mugge A, Martin R *et al.* Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991; 324: 795-800.
 85. Vilacosta I, Sarriá C, San Román J *et al.* Usefulness transesophageal echoardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994; 89: 2684-7.
 86. Sochowski R, Chan K. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 216-21.
 87. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 204-11.
 88. Washington JA. The microbiological diagnosis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl. A): 29-36.
 89. Lepidi H, Durack DT, Raoult. Diagnostic methods, current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 339-61.
 90. Towns ML, Reller LB. Diagnostic methods, current best practices and guidelines for isolation of bacteria and fungi in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am*; 16: 363-76
 91. Houpiqian P, Raoult D. Diagnostic methods, current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 1002; 16: 377-92.
 92. Lisby G, Gutschik E, Durack DT. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 393-412.
 93. 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.
 94. Bayer A, Bolger A, Taubert K *et al.* Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
 95. Dodds G, Sexton D, Durack D, Bushore T, Corey G, Kisslo J. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 403-7.
 96. Hoen B, Beguinot I, Rabaud C *et al.* The Duke criteria for diagnosis of infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 298-302.
 97. Fournier P, Casalta J, Habbib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnosing criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996; 100: 629-33
 98. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 713-19
 99. Pérez-Vazquez A, Fariñas MC, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta M, González-Macías J. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1185-1191.
 100. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VGRyan T, bashore T, Corey R. Proposed

- modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30: 633-8.
101. 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.
 102. 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.
 103. 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
 104. 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.
 105. 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.
 106. 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.
 107. Cremieux AC, Carbon C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic requirements for antibiotic therapy of experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2069-2074
 108. 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.
 109. 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.
 110. 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.
 111. 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.
 112. Gengo FM, Schentag JJ. Rate of methicillin penetration into normal heart valves and experimental endocarditis lesions. Antimicrob Agents Chemother 1982; 21: 456-459.
 113. 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.
 114. 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.
 115. Bayer AS, Norman DC, Kim KS. Characterization of impermeability variants of *Pseudomonas aeruginosa* isolated during unsuccessful therapy of experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1987; 25: 31: 70-75.
 116. 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.
 117. Durack DT, Beeson P. Experimental bacterial endocarditis, II: Survival of bacteria in endocardial vegetations. Br J Exp Pathol 1972; 53: 50-53.
 118. Cates JE, Christie RV. Subacute bacterial endocarditis. Quat J Med 1951; 20: 93-130.
 119. Christie RV. Subacute bacterial endocarditis. Br Med J 1953; 2: 438-439.
 120. Hamburger M, Stein L. *Streptococcus viridans* subacute bacterial endocarditis: two week treatment schedule with penicillin. JAMA 1952; 149: 542-545.
 121. Sande MA, Johnson ML. Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1975; 131: 365-375.
 122. Sande ME, Courtney KB. Nafcillin-gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1976; 88: 118-124.
 123. Sande MA, Irvin RG. Penicillin-aminoglycoside synergy in experimental *Streptococcus viridans* endocarditis. J Infect Dis 1974; 129: 572-576.

124. 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.
125. 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.
126. Sheld WM. Therapy of Streptococcal endocarditis: correlation of animal models and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 1987; 13 (suppl 2) S160-3.
127. Archer G, Fekety FR. Experimental endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. II. Therapy with carbenicillin and gentamicin. *J Infect Dis* 1977; 136: 327-335.
128. Calandra T, Glauser MP. Immunocompromised animal models for the study of antibiotic combinations. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 5C): 45-52.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. Wilson WR. Antimicrobial therapy of streptococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl A): 147-159.
133. 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.
134. Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, Kaplan EL, Karchmer 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.
135. Ter Braak EW, de Vries PJ, Bouter KP *et al*. Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus β -lactam combination therapy of serious bacterial infections: comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone. *Am J Med* 1990; 89: 58-66.
136. Stambouljian D, Bonvehi P, Arevalo C *et al*. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl 2): S160-3.
137. 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: 264-7.
138. Francioli PB, Ruch W, Stambouljian D and the International Infective Endocarditis Group. Treatment of Streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1406-10.
139. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR *et al*. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin in once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin susceptible streptococci. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1470-4.
140. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS *et al*. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to strptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274: 1706-13.
141. Hertzain J, Ryan JL, Mangi RJ, Greco TP, Andriole VT. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *Am J Med* 1994; 76: 186-191.
142. Olaisson L, Schadewitz K for the Swedish Society of Infectious Disease Quality Assurance Study Group for endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: Can shorter therapy with amynoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 159-66.
143. 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.
144. 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.
145. 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.

146. 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.
147. Mederski-Samoraj BD, Murray BE. High-level resistance to gentamicin in clinical isolates of enterococci. *J Infect Dis* 1984; 147: 751-757.
148. 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.
149. Bush LM, Boscia JA, Kaye D. Daptomycin (LY 146032) treatment of experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 30: 725-728.
150. 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.
151. 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.
152. Tripodi MF, Locatelli A, Adinolfi LE, Andreana A, Utili R. Successful treatment with ampicillin and fluoroquinolones of human endocarditis due to high-level gentamicin-resistant enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998 Oct;17(10):734-6.
153. Kak V, Donabedian SM, Zervos MJ, Kariyama R, Kumon H, Chow JW. Efficacy of ampicillin plus arbekacin in experimental rabbit endocarditis caused by an *Enterococcus faecalis* strain with high-level gentamicin resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Sep;44(9):2545-6.
154. 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.
155. Fernández-Guerrero NL, Barros C, Rodríguez-Tudela JL. Aortic endocarditis caused by gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Eur J Clin Microb* 1988; 7: 525-527.
156. Gavaldá J, Torres C, Tenorio C et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agent Chemother* 1999; 43: 639-646.
157. Gavaldá J, López-Onrubia P, Martín-Gómez MT et al. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamiicin in the treatment of experimental endocarditis dur to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 514-17.
158. Gavaldá J, Miró JM, Torres C, Torre-Cisneros, Muñoz P, Peña C, Aguado JM, Montejo M, Navas E, Romey J, Sarrias C, Marco F, Almirante B, Pahissa A. Eficacia de la combinación de ampicilina + ceftriaxona ó cefotaxima en el tratamiento de pacientes con endocarditis producida por *Enterococcus faecalis*. X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Sevilla 17-20 marzo 2002 (abstract 578). *Enf Infec Microb Clin* 2002; 20 (suppl 1): 182
159. Torres C, Tenorio C, Lantero M, Gastañares MJ, Baquero F. High-level penicillin resistance and penicillin-gentamicin synergy in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2427-2431.
160. Cercenado Em García-Leoni ME, Rodeño P, Rodríguez-Creixems M. Ampicillin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 28: 829.
161. 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 .
162. 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.
163. Tomayko JF, Zschek KK, Singh KV, Murray BE. Comparison of the beta-lactamase gene cluster in clonally distinct strains of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1170-1174.
164. Coudron PE, Markowitz SM, Wong ES. Isolation of a beta-lactamase producing strain of *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1125-1126.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
 168. 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.
 169. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. Lancet 1988; 1: 57-58.
 170. 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.
 171. 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.
 172. 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.
 173. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. Am J Med 1985; 78 (suppl 6B): 116-127
 174. Eykyn SJ. The treatment of staphylococcal endocarditis. J Antimicrob Chemother 1987; 20 (suppl A): 161-167.
 175. 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.
 176. Sande MA, Johnson ML. Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1975; 131: 367-375.
 177. Sande MA, Courtney KB. Nafcillin-gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. J Clin Lab Med 1976; 88: 118-124.
 178. Watanakunakorn C, Baird IM. Prognostic factors in *Staphylococcus aureus* endocarditis and results of therapy with a penicillin and gentamicin. Am J Med Sci 1977; 273: 133-139.
 179. 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.
 180. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. Am J Med 1985; 78 (suppl 6B): 116-127.
 181. Chambers HF, Mille RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 1988; 109: 619-624.
 182. Espinosa FJ, Valdés M, Martín-Luengo M, Arribas JP, Albadalejo J, Perez-García A et al. Right endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in parenteral drug addicts: evaluation of a combined therapeutic scheme for two weeks versus conventional treatment. Enferm Infecc Microbiol Clin 1992; 11: 235-240.
 183. Torres-Tortosa M, De Cueto M, Vergara A, Sanchez-Porto A, Pérez-Guzmán E, González-Serrano M et al and Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la provincia de Cádiz. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 559-564.
 184. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortés E, Del Valle O, Planes A, González-Alujas MT et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin on short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 969-974.
 185. 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.
 186. Fernandez-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.
 187. Kaatz GW, Seo SM, Barriere LM, Rybak MJ. Ciprofloxacin and rifampin, alone and in combination, for the therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1.184-1.187.
 188. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided endocarditis in intravenous

- drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; 2: 1.071-1.073.
189. Truckis M, Hooper DC, Wolfson JS. Emerging resistance to fluorquinolones in staphylococci: an alert. *Ann Intern Med* 1991; 114: 424-426.
 190. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Almirante B, del Valle O, Pahissa A, Martínez-Vazquez JM. Ciprofloxacin resistance and staphylococcal endocarditis. *Lancet* 1989; 2: 1.525-1.526.
 191. Tebas P, Martínez-Ruiz R, Román F, Mendoza P, Rodríguez Díaz JC, Daza R *et al.* Early resistance to rifampicin and ciprofloxacin in the treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Infect Dis* 1991; 163: 204-205.
 192. Heldman AW, Hatert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ *et al.* Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101: 68-76.
 193. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1.227-1.231.
 194. 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.
 195. 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.
 196. Watanakunakorn C, Guerrero JC. Interaction between vancomycin and rifampicin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 1089-1091.
 197. 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.
 198. Zak O, Sheld WM, Sande MA. Rifampicin in experiemtal endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (suppl 3): S481-S490.
 199. 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.
 200. 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.
 201. Craven DE, Kollish NR, Hsieh CR, Connolly MG Jr, McCabe WR. Vancomycin treatment of bacteremia 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.
 202. 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.
 203. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC and the Infectious Diseases Consortium of Oregon. Failure of treatment with teicoplanin at 6 miligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intra-vascular infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 79-87.
 204. Lepout 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.
 205. 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.
 206. 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.
 207. 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.
 208. 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.
 209. 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.
 210. 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.
211. Lowy FD, Wexlwe MA, Steigbigel NH. Therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* experimental endocarditis. *J Lab Clin Med* 1982; 100: 94-104
 212. 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.
 213. Kobasa WD, Kaye KL, Shapiro T, Kaye D. Therapy for experimental endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*. *Rev Infect Dis* 1983; 5: S533-S537
 214. 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.
 215. John MA, Pletch C, Hussain Z. *In vitro* activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Dec;50(6):933-8.
 216. Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 15;36(4):473-81. Epub 2003 Jan 31.
 217. Clark NM, Hershberger E, Zervos MJ, Lynch JP 3rd. Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2003 Oct;9(5):403-12.
 218. Adler H, Widmer A, Frei R. Emergence of a teicoplanin-resistant small colony variant of *Staphylococcus epidermidis* during vancomycin therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Dec;22(12):746-8. Epub 2003 Nov 6.
 219. Van Bambeke F, Van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens PM. Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. *Drugs*. 2004;64(9):913-36.
 220. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Infective endocarditis: a review of the best treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Sep;5(9):1899-916.
 221. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 367-377.
 222. Liñares J, Pallarés R, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Gudíol 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.
 223. Viciana MI, Garcia-Lopez MV, Mariscal A, Sanchez-Bernal MA, Clavijo E, Martín E, Rodríguez-Ortega R, Pinedo A. Microbiological, clinical and epidemiological aspects of *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered over two years *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004 Jan;22(1):13-7.
 224. Martínez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernández-Viladrich P, Fernández-Guerrero ML, Villanueva JL, Dronda F, Moreno-Torrico A, Montejo M, Liñares P, Gatell JM; Spanish Pneumococcal Endocarditis Study Group. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 15;35(2):130-9.
 225. Wall TC, Peyton RB, Corey GR. Gonococcal endocarditis: a new look at an old disease. *Medicine (Baltimore)* 1989; 6: 375-80.
 226. 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.
 227. 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.
 228. 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.
 229. El Khizzi N, Kasab SA, Osoba AO. HACEK group endocarditis at the Riyadh Armed Forces Hospital. *J Infect* 1997; 34: 69-74.
 230. Bisharat N, Glodstein L, Raz R, Elias M. Gram-negative anaerobic endocarditis; two cases and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 651-4
 231. Galgiani JN, Busch DF, Brass C, Rumans LW, Mangels JI, Stevens DA. *Bacteroides fragilis* endocarditis, bacteremia and other infections treated with oral or intravenous metronidazole. *Am J Med* 1978; 65: 284-289.
 232. Felner JM, Powell VR. Anaerobic bacterial endocarditis. *N Engl J Med* 1970; 283: 1.188-1.192.
 233. Reguera JM, Alarcon A, Miralles F, Pachon J, Juarez C, Colmenero JD. Brucella endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Nov;22(11):647-

- 50.
234. Ellis ME, Al-Abdey H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-95. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 50-62.
 235. Abgueguen P, Gouello JP, Pichard E, Chabasse D, Donal E, Alquier P. *Candida* endocarditis: retrospective study in 12 patients. *Rev Med Interne* 2002; 23: 30-40.
 236. Pierroti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002; 122: 202-310.
 237. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 579-82.
 238. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 943-51.
 239. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 603-618.
 240. Pfaller MA, Sheehan DJ, Rex JH. Determination of fungicidal activities against yeast and molds: lessons learned from bactericidal testing and the need for standardization. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 268-80.
 241. Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole – better chances for patients with invasive mycosis. *Eur J Med Res* 2002; 31: 242-56.
 242. Johnson LB, Kauffman Ca. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-7.
 243. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
 244. Jiménez-Expósito MJ, Torres G, Baraldes A et al. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. *Clin Infect Dis* 2004; 39: e70-3.
 245. del Castillo M, Wainstein N, Kein F, Manganello S, Orellana N. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 152-4.
 246. Nevado J, de Alarcón, Hernández A. Caspofungin: a new therapeutic option for fungal endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 248.
 247. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Leport C, Goldstein F, Massip P, Micoud M, Bertrand A, et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med*. 1993 Mar 8;153(5):642-8.
 248. Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1733-1736.
 249. Sanchez-Recalde A, Mate I, Lopez E, Yebra M, Merino JL, Perea J, Tellez A, Sobrino JA. *Coxiella burnetii* endocarditis: long-term clinical course in 20 patients *Rev Esp Cardiol*. 2000 Jul;53(7):940-6.
 250. 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.
 251. Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 25;159(2):167-73.
 252. Hoen B, Selton-Suty V, Lacassin F, Etienne J, Briancon S, Leport C, Canton P. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 99 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 501-666.
 253. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003; 89: 258-262.
 254. Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 162-73.
 255. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 177-207.
 256. Pesanti EL, Smith IM. Infective endocarditis with negative blood cultures. An analysis of 52 cases. *Am J Med* 1979; 66: 43-50.
 257. Van Scoy RE. Culture-negative endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 149-54.
 258. Oakley CM. The medical treatment of culture-negative infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 suppl B: 90-3.
 259. Gavaldá J, Pahissa A, Almirante B, Laguarda M, Crespo E, Pou L, Fernández F. Effect of

- gentamicin dosing interval on therapy of viridans streptococcal experimental endocarditis with gentamicin plus penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2098-2103.
260. Gavaldá J, Cardona PJ, Almirante B, Capdevila JA, Lagurda M, Pou L, Crespo E, Pigrau C, Pahissa A. Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 173-178.
 261. López P, Gavaldá J, Martín MT, Almirante B, Gomis X, Azuaje C, Borrel N, Falcó V, Pigrau C, Pahissa A. Efficacy of teicoplanin-gentamicin given once a day on the basis of pharmacokinetics in humans for treatment of enterococcal experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1387-1393.
 262. Gavaldá J, López P, Martín MT, Gomis X, Ramírez JL, Azuaje C, Almirante B, Pahissa A. Efficacy of ceftriaxone and gentamicin given once a day by using human-like pharmacokinetics in treatment of experimental staphylococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 378-384.
 263. Marangos MN, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Influence of gentamicin dosing interval on the efficacy of penicillin-containing regimens in experimental *Enterococcus faecalis* endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 1997 Apr;39(4):519-22.
 264. Fantin B, Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 Dec;34(12):2387-91.
 265. Key JH, Bernstein S, Feinstein D *et al.* Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open-heart surgery. *New Engl J Med* 1961; 264: 907-10.
 266. Wallace AG, Young WG, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation* 1965; 31: 450-3.
 267. Delahaye F, Echiohard R, de Gevigney G *et al.* The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 48-53
 268. Jault F, Gabdjbakhch I, Rama A *et al.* Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1737-41.
 269. Larbalestier R, Kinchla N, Aranki S *et al.* Acute bacterial endocarditis: optimizing surgical results. *Circulation* 1992; 86 (SII): 68-74.
 270. Gouello JP, Asfar P, Brenet O *et al.* Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med* 2000; 28 (2): 377-282.
 271. Mc Carthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (10): 1008-14.
 272. Alexiou C, Langley SM, Stafford H *et al.* Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1448-54.
 273. Bauernschmitt R, Jakob HG, Vahl C-F *et al.* Operation for infective endocarditis: results after implantation of mechanical valve. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 359-64.
 274. Haydock D, Barrat Boyes B, Macedo T *et al.* Aortic valve for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 130-9.
 275. Mc Giffin DC, Galbraith AJ, Mc Lachlan GJ *et al.* Aortic valve infection. Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 511-20.
 276. Olaison L, Hogevik H, Myken P *et al.* Early surgery in infective endocarditis. *Q J Med* 1996; 89: 267-368.
 277. d'Udekem Y, David TE, Feindel CM *et al.* Long-term results of surgery for active endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1977; 11: 46-52.
 278. Middlemost S, Wisenbauch T, Meyerowitz NC *et al.* A case for early surgery in native left sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 663-7.
 279. Rocchioli C, Chastre J, Lecompte Y *et al.* Prosthetic valve endocarditis. The case for prompt surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 784-9.
 280. d'Agostino RS, Miller DC, Stinson EB. Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines operative outcome? *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 429-38.
 281. Soma Y, Handa S, Iwanaga S. Medical treatment or surgical intervention? A cooperative retrospective study on infective endocarditis-timing of operation. *Jpn Circ J* 1991; 55: 799-803.
 282. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ *et al.* The prevalence of infective endocarditis after

- aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1708-20.
283. Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 32-8.
 284. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest*. 1995;108(3):688-94.
 285. Verheul HA, van den Brink RB, van Vreeland T, Moulijn AC, Duren DR, Dunning AJ. Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period. *Am J Cardiol*. 1993;72(9):682-7.
 286. Aranki SF, Santini F, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Kinchla NM, Gildea JS, Collins JJ Jr, Cohn LH. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):II175-82.
 287. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14(2):156-64.
 288. Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Sullivan TE, Collins JJ Jr, Cohn LH. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation*. 1995; 92 (Suppl II):143-9.
 289. Griffin FM Jr, Jones G, Cobbs CC. Aortic insufficiency in bacterial endocarditis. *Ann Intern Med*. 1972; 76(1):23-8.
 290. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, Levison M, Chambers HF, Dajani AS, Gewitz MH, Newburger JW, Gerber MA, Shulman ST, Pallasch TJ, Gage TW, Ferrieri P. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation*. 1998;98(25):2936-48.
 291. Croft CH, Woodward W, Elliot A et al. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native endocarditis. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1650-5
 292. Mills J, Utkley J, Abbot J. Heart failure in infective endocarditis. Predisposing factors, course and treatment. *Chest* 1974; 66: 151-7.
 293. Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, Dismukes WE. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation*. 1978;58(4):589-97.
 294. Alestig K, Hogevis H, Olaison L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(4):343-56.
 295. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991;114(8):635-40.
 296. Krcmery V, Gogova M, Ondrusova A, Buckova E, Doczeova A, Mrazova M, Hricak V, Fischer V, Marks P; Slovak Endocarditis Study Group. Etiology and risk factors of 339 cases of infective endocarditis: report from a 10-year national prospective survey in the Slovak Republic. *J Chemother*. 2003;15(6):579-83.
 297. Carena J, Marcucci G, Salomon S. Clinical significance of persistent or recurrent fever during the treatment of infective endocarditis. *Medicina (B Aires)*. 2004;64(3):193-7.
 298. Olaison L, Hogevis H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med*. 1997 28;157(8): 885-92.
 299. Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, Wahl JM, Vilaro J, Covalesky VA, Mintz GS. Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest*. 1995;107(4):898-903.
 300. Omari B, Shapiro S, Ginzton L, Robertson JM, Ward J, Nelson RJ, Bayer AS. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis. Clinical and echocardiographic analyses. *Chest*. 1989; 96(6):1273-9.
 301. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart*. 1999; 82(6):714-20.
 302. Paterson DL. New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Mar;10 Suppl 1:24-30.
 303. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. Candida prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(2):262-7.

304. Di Salvo, Habib G, Pergola V *et al.* Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1069-76.
305. Rohman S, Erbel R, George G *et al.* Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992; 13: 446-52.
306. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB *et al.* Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996; 100: 90-7.
307. De Castro S, Magni G, Beni S *et al.* Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1030-4.
308. Heinle S, Wilderman N, Harrison K *et al.* Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active endocarditis. *Am J Cardiol* 1994; 74: 799-801.
309. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, Lowy FD. Persistent fever in association with infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 983-990.
310. Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine* 1992; 71: 52-57.
311. Olaison L, Belin L, Hogevik H *et al.* Incidence of betalactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 607-15.
312. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW *et al.* Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 776-83.
313. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, *et al.* Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1388-92.
314. Tornos P, Almirante B, Olona M *et al.* Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 381-6.
315. Yu VL, Fang GD, Keys TF *et al.* Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1073-7.
316. Wieland M, Lederman MM, Kline-King C *et al.* Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*: a report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 180-9.
317. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Le Clere JL, Zech F, Thys JP. *Brucella* endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 740-4.
318. Fernandez-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993 ;7(1):135-52.
319. The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-276.
320. Raman J, Bellomo R, Shah P. Avoiding the pump in tricuspid valve endocarditis--vegetectomy under inflow occlusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;8(6):350-3.
321. Renzulli A, De Feo M, Carozza A, Della Corte A, Gregorio R, Ismeno G, Cotrufo M. Surgery for tricuspid valve endocarditis: a selective approach. *Heart Vessels.* 1999;14(4):163-9.
322. Pratali S, Nardi C, Di Gregorio O, Becherini F, Milano A, Bortolotti U. Combined mitral and tricuspid valve repair in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 1999; 8(4):447-9.
323. Lukacs L, Haan A, Thomka I, Kassai I, Lengyel M. Valve repair in infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;43(6):326-30.
324. Wilhelm MJ, Tavakoli R, Schneeberger K, Horstrupp S, Reuthebuch O, Seifert B, Turinal M, Genoni M. Surgical treatment of infective mitral valve endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(5):754-9.
325. Cebi N, Bozkurt E. Mid-term results of mitral valve repair for complicated active bacterial endocarditis in high-risk patients. *Heart Vessels.* 2004;19(4):179-82.
326. Iung B, Rousseau-Pazaud J, Cormier B, Garbarz E, Fondard O, Brochet E, Acar C, Couetil JP, Hvas U, Vahanian A. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):386-92.
327. Emery RW, Erickson CA, Arom KV, Northrup WF 3rd, Kersten TE, Von Rueden TJ, Lillehei TJ, Nicoloff DM. Replacement of the aortic valve in patients under 50 years of age: long-term follow-up of the St. Jude Medical prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(6):1815-9.
328. Puvimanasinghe JP, Steyerberg EW, Takkenberg JJ, Eijkemans MJ, van Herwerden LA, Bogers AJ, Habbema JD. Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation. *Circulation.* 2001;103(11):1535-41.
329. Demirag M, Kirali K, Omeroglu SN, Mansuroglu D, Akinci E, Ipek G, Berki T, Gurbuz A, Isik O,

- Yakut C. Mechanical versus biological valve prosthesis in the mitral position: a 10-year follow up of St. Jude Medical and Biocor valves. *J Heart Valve Dis.* 2001 ;10(1):78-83.
330. Grinda JM, Mainardi JL, D'Attellis N, Bricourt MO, Berrebi A, Fabiani JN, Deloche A. Cryopreserved aortic viable homograft for active aortic endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):767-71.
331. Ali M, lung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(4):529-34.
332. Ali A, Lim E, Halstead J, Ashrafian H, Ali Z, Khalpey Z, Theodorou P, Chamageorgakis T, Kumar P, Jackson C, Pepper J. Porcine or human stentless valves for aortic valve replacement? Results of a 10-year comparative study. *J Heart Valve Dis.* 2003 ;12(4):430-5; discussion 435.
333. Thorig L, Thompson J, van Furth R. Effects of immunization and anticoagulation on the development of experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Infect Immun.* 1980;28(2):325-30.
334. Thorig L, Thompson J, Eulderink F, Emeis JJ, Van Furth R. Effects of monocytopenia and anticoagulation in experimental *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Br J Exp Pathol.* 1980;61(1):108-16.
335. Thompson J, Eulderink F, Lemkes H, van Furth R. Effect of warfarin on the induction and course of experimental endocarditis. *Infect Immun.* 1976;14(6):1284-9.
336. Lerner PI. Neurologic complications of infective endocarditis. *Med Clin North Am* 1985; 69: 385-398.
337. Jones Jr HR, Siekert RG. Neurological manifestations of infective endocarditis. *Brain* 1989; 112: 1295-1315.
338. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology* 1991; 41: 1015-1020.
339. Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987. Antibiotics, anticoagulation and stroke. *Stroke* 1990; 21: 993-999.
340. Hart RG, Foster JW. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990; 21: 695-700.
341. 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.
342. Karchmer AW, Dismukes WE, Buckley MJ, Austen WG. Late prosthetic valve endocarditis: clinical features influencing therapy. *Am J Med* 1978; 64: 199-206.
343. Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, Thompson RL, Spittel JA, Washington JA, Giuliani ER. Anticoagulant treatment and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1978; 57: 1004-1007.
344. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 1999;159(5):473-5.
345. Nadji G, Remadi JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart.* 2005 Jul;91(7):932-7.
346. Lepout 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.
347. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999;99(21):2791-7.
348. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;11(2):159-61.
349. Van de Veire NR, Ascoop AK, De Pauw M, De Sutter J, Gillebert TC. Right sided infective endocarditis: Tempus fugit! *Eur J Echocardiogr.* 2005; [in press]
350. Adler A, Litmanovitz I, Bauer S, Dolfen T. Aspirin treatment for neonatal infectious endocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(5):562-4.
351. 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.
352. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D; Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin

- on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):775-80.
353. Hoen B. Platelets and Platelet Inhibitors in Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2002 ;4(4):299-303.
 354. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurological complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989; 39: 173-178.
 355. Masuda J, Yutami C, Riichiro W, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Histopathological analysis of the mechanisms of intracranial hemorrhage complicating infective endocarditis. *Stroke* 1992; 23: 843-850
 356. Hart RG, Kagan-Hallet K, Joerns SE. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Stroke* 1987; 18: 1048-1056.
 357. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(Suppl 3):457S-482S.
 358. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF. Mycotic aneurysm, subarachnoid hemorrhage, and indications for cerebral angiography in infective endocarditis. *Stroke* 1987; 18: 1057-1060.
 359. Day AI. Extracranial-Intracranial bypass grafting in the surgical treatment of bacterial aneurysms: report of two cases. *Neurosurgery* 1981;9: 583-588.
 360. Roach MR, Drake CG. Ruptured cerebral aneurysm caused by micro-organisms. *N engl J Med* 1965; 273: 240-244.
 361. DiSesa VD. Art and science in the management of endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 6-7.
 362. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745-55.
 363. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, Greene PS. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurological deficit. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1125-30.
 364. Parrino PE, Kron IL, Ross SD, Shockey KS, Kron AM, Towler MA, Tribble CG. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 59-64.
 365. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 18-22.
 366. 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.
 367. Stratton CW. The role of the microbiology laboratory in the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (sup A): 41-49.
 368. 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.
 369. Vuille C, Nidorf M, Weyman A, Picard M. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994; 128: 1200-9.
 370. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002 Jul;88(1):61-6.
 371. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggars J et al. Infective endocarditis: ten year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1217-22.
 372. Lytle BW, Priest BP, Taylor PC et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 198-207.
 373. Pansini S, di Summa M, Patane F et al. Risk of recurrence after reoperation for prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 84-7.
 374. Whal MJ. Myths of dental-induced endocarditis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 137-144.
 375. Prabhy RM, Piper KE, Baddour LM, Steckelberg JM, Wilson WR, Patel R. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 11: 4463-4465.
 376. Durack DT. Profilaxis de la endocarditis infecciosa. En: Mandell, Bennett, Dolin. Ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill and Livingstone 15th edn 2004; 1111-1121
 377. Société de pathologie infectieuse de langue française. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse. Revis de la conference de consensus de mars 1992. Recommendations 2002. *Ann Franc Anest Rean*

- 2003; 22 ; 920-929.
378. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997;277: 1794-1801.
 379. Storm BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Felman RS, Stolley PD et al Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. Ann Intern Med 1998; 129: 761-769
 380. Durack DT, antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry. Time to scale back?. Ann Intern Med 1998; 129: 829-831 .
 381. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2 Art No.: CD003810.1002/14651858.CD0031813.pub2
 382. Leroy O. Facteurs de risque d'endocardite infectieuse (autres que ceux d'origine cardiaque et bucco-dentaire). Med Mal Infect 2002 (32) 635-643 .
 383. Millar BC, Moore JE. Antibiotics prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. JAC 2004; 53: 123-126.
 384. Gilleece A, Fenelon L. Nosocomial infective endocarditis. J Hosp Infect 2000: 46:83-88.
 385. Petti C, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. Infect Dis Clin N Am 2002; 413-435
 386. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, Graevenitz. Guía de Práctica Clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. Grupo de Trabajo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 952-62.