

Capítulo 28

INFECCIONES DEL PACIENTE USUARIO DE DROGAS PARENTERALES

Antonio Vergara de Campos, Efraín Cruz Rosales y Manuel Torres Tortosa

INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas por vía parenteral comienza en España a finales de la década de los 70, alcanzando su máximo desarrollo en la década de los 80. Dado el alto número de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) que existía en nuestro país, este fenómeno constituyó una auténtica epidemia, que puso a prueba los recursos sanitarios asistenciales y supuso un reto para el Sistema Sanitario Público, fundamentalmente en el ámbito hospitalario.

En los momentos iniciales de la epidemia, la morbi-mortalidad fue elevada, dado que se trataba de enfermedades "nuevas" y graves (1-4). La gravedad clínica de las enfermedades infecciosas asociadas a la adicción a drogas parenterales (ADVP) viene derivada tanto de sus propios agentes patógenos, como del contexto en el que se producen. El paciente ADVP es un sujeto acostumbrado a padecer hipertermias provocadas en muchos casos por reacción a los contaminantes pirógenos de las drogas y este hecho contribuye sin duda a retrasar su solicitud de atención sanitaria. Pero además, la marginación socio-familiar, la malnutrición, las condiciones de vida y falta absoluta de condiciones higiénicas en las maniobras de preparación e inyección, son factores que van a condicionar una mayor gravedad de dichas infecciones. Es un hecho importante a tener en cuenta que las drogodependencias no son un problema exclusivamente sanitario sino que necesitaba un abordaje multidisciplinario.

Desde el año 1992 se ha registrado en España y en la Comunidad Autónoma Andaluza un descenso marcado del consumo de drogas por vía parenteral. Mientras que en 1987 el 74.7% de los toxicómanos utilizaban la vía parenteral, en 1992 este porcentaje disminuyó hasta el 25.9%. En este año el consumo de drogas en Andalucía (73.8%) se realizaba por vía inhalatoria. Esta tendencia persiste en la actualidad, aunque en los últimos tiempos, hay datos que sugieren un aumento del uso de la vía intravenosa.

Las complicaciones infecciosas asociadas a las drogodependencias por vía intravenosa constituyeron y constituyen en la actualidad un grave problema de Salud Pública (5-7). Las infecciones son la causa más frecuente de muerte en los ADVP desde el inicio de esta epidemia (1,2,3). La importancia en Patología Médica de estas entidades se demuestra por su inclusión monográfica en los libros de texto más especializados y utilizados (8,9).

Existen diversos trastornos del sistema inmune relacionados con el consumo de heroína y/o adulterantes, conocidos desde hace tiempo, y referidos tanto a la inmunidad humoral como a la celular. Sin embargo, aunque estas alteraciones pueden favorecer algunas de estas infecciones, no son determinantes directos para su desarrollo (10).

Las infecciones asociadas a la ADVP están relacionadas fundamentalmente con las condiciones de administración de la droga y con las condiciones de vida del paciente (5,11). Las venopunciones reiteradas sin asepsia originan infecciones en la zona de la inyección (celulitis, abscesos, etc) y pueden condicionar bacteriemias que a su vez pueden originar metástasis sépticas (endocarditis, artritis, etc). Por tanto los microorganismos que con mayor frecuencia van a estar implicados en estas infecciones son colonizadores habituales de la piel como estafilococos. Por otro lado, el uso compartido del material de inyección origina a su vez el contagio de enfermedades de transmisión parenteral como VIH, virus de las hepatitis B, delta y C, leishmaniasis, paludismo, etc. Además, la promiscuidad sexual, que a veces constituye el medio de financiación de la drogadicción del ADVP, favorece el padecimiento frecuente de enfermedades de transmisión sexual: lúes, VIH, uretritis, vaginitis, papilomas, etc. Por último existen infecciones que se transmiten a través de la propia droga o de sus disolventes, como por ejemplo la candidiasis diseminada, que asociada al consumo de heroína marrón, por el uso del limón como disolvente, constituyó en la década de los 80 una auténtica epidemia (12). Otro ejemplo en la misma dirección son las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* biotipo 011, relacionadas con el consumo de pentazocina y tripeleinamina .

En 1983, se constituyó el Grupo de Trabajo para el Estudio de las Infecciones en drogadictos (GTEID) en el que participaron 71 hospitales con el objetivo de investigar la incidencia y características de las infecciones en este colectivo (13). En este estudio se analizaron 17.592 casos de infecciones en ADVP. Las complicaciones infecciosas y las endocarditis en ADVP supusieron respectivamente el 4 y 0.4 por 1.000 de los ingresos hospitalarios. Se contabilizaron 994 fallecimientos de ADVP por enfermedades infecciosas lo que supuso una mortalidad del 5.5% sobre el total de episodios de infecciones. El SIDA (23%), la endocarditis infecciosa (8%) y las hepatitis aguda (2%) fueron en ese estudio las infecciones que tuvieron una mayor tasa de mortalidad. En la Tabla 1 describimos los agentes etiológicos productores de infecciones en los ADVP, destacando sus localizaciones anatómicas predominantes.

INFECCIONES DE PARTES BLANDAS

Las infecciones de partes blandas en pacientes ADVP suelen ser secundarias a la inoculación directa de los microorganismos habituales de la piel del propio adicto hacia los tejidos a través de las reiteradas venopunciones, sin desinfección previa de la zona, más que a gérmenes vehiculizados por la droga o sus materiales (6). La celulitis y los abscesos superficiales y profundos son las infecciones bacterianas más frecuentes en los ADVP y representó la causa de mayor demanda de asistencia en urgencias. En muchos casos el tratamiento médico y drenaje simple es suficiente para controlar clínicamente el proceso. Con menor frecuencia presentan fascitis necrotizantes y/o piomiositis (14).

La inyección repetida en el mismo punto venoso, condiciona una isquemia local en los tejidos vecinos y una necrosis posterior, condicionando una situación susceptible para la infección. Además, las sustancias inyectadas frecuentemente contienen impurezas o materiales añadidos como disolventes, que producen un aumento de secreción de norepinefrina y vasoespasmo consecuente, lo que termina condicionando daño en la íntima vascular, que favorece la formación de trombosis y compromiso de los tejidos vecinos (15).

Las lesiones se localizan al nivel de los puntos de inyección, generalmente en las extremidades superiores, aunque en los casos más inveterados, que tienen trombosadas todas las venas accesibles de los brazos, las podemos observar en extremidades inferiores, pared torácica o cuello (hemos asistido a casos que utilizaban venas sublinguales). Los abscesos pueden afectar a tejidos adyacentes, posibilitando situaciones de extrema gravedad, dependiendo de la localización. Una mediastinitis puede resultar de la extensión de un absceso cervical, una hemorragia masiva puede ser el resultado de la erosión de la carótida, se ha descrito trombosis de la vena yugular interna (16) o en otro caso parálisis de las cuerdas vocales como complicaciones de los abscesos de cuello.

Los microorganismos más frecuentes implicados en estas infecciones son el *Staphylococcus aureus*, seguido de los estreptococos, Bacilos gram negativos o flora mixta. Si existe necrosis hística y un ambiente anaerobio adecuado pueden desarrollarse infecciones por *Clostridium tetani*. La mayoría de estas infecciones pueden ser tratadas con antibioterapia oral (empíricamente se utilizará la cloxacilina en dosis de 2 a 4 gramos diarios) y/o incisión y drenaje quirúrgico. Sin embargo, cuando el paciente esté séptico, existe una probable infección por anaerobio (presencia de crepitación) o las lesiones son extensas y profundas, será necesario un desbridamiento quirúrgico amplio y antibioterapia intravenosa en ingreso hospitalario, hasta conseguir mejoría. En el momento actual, en todo ingreso de toxicómano hay que tener en cuenta si está incluido en programa de mantenimiento con metadona (PMM) para continuar con dicho tratamiento.

El tétanos es una de las complicaciones más graves, que, por su mecanismo de transmisión, fue siempre un tema de máxima preocupación (17). Sin embargo, según los resultados del GTEID se registraron sólo 11 casos hasta el año 1991. Desde el punto de vista clínico, el pronóstico es más grave que en la población no drogadicta (17). La inmunización es la principal medida profiláctica y debería ser incluida en la rutina de la asistencia de estos pacientes cada vez que acudan a urgencias.

INFECCIONES OSTEOARTICULARES

Suelen ser secundarias a la siembra hematógena de microorganismos y con menos frecuencia a metástasis sépticas de endocarditis o por contigüidad de una lesión focalizada. Representan el 3% de las infecciones en los ADVP y su mortalidad es inferior al 1% (18). La osteomielitis hematógena afecta generalmente a las vértebras, sobre todo cervicales (20%) y lumbares (60%) y con menos frecuencia a la clavícula, esternón,

costillas y radio. Las artritis se localizan de forma característica en las articulaciones sacroilíacas (25%) y esternoclavicular (20%). No hay que olvidar la posibilidad de infecciones por *Mycobacteria tuberculosis*, sobre todo en los pacientes con infección por VIH concomitante. Por los mismos motivos que en el caso de las infecciones de partes blandas, el germen más frecuente en nuestro medio es el *Staphylococcus aureus*. Mientras que en la literatura americana predomina la *Pseudomonas aeruginosa* (19).

Para obtener un diagnóstico etiológico se deberá realizar una punción-aspiración de la lesión con cultivo del material obtenido. Como las alteraciones radiológicas convencionales son tardías (2-4 semanas), los exámenes de RMN y gammagráficos con tecnecio y/o galio se deben efectuar precozmente si se sospecha una infección osteoarticular.

El tratamiento se realizará con antibioterapia, drenaje de las articulaciones cuando sea posible y desbridamiento o resección del hueso afectado. La morbilidad es muy elevada, siendo imprescindible la rehabilitación precoz para evitar la anquilosis articular. No es nada infrecuente que una artritis infecciosa (de cadera o rodilla) pueda requerir finalmente una prótesis por la destrucción y repercusiones articulares que condiciona.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa es una de las complicaciones más graves del uso de drogas intravenosas, con una mortalidad asociada entre el 8 al 10% (13,20, 21). Su incidencia se ha estimado en 1,5 a 2 episodios por 1000 ADVP/año y, en nuestro medio, esa incidencia ha disminuido notablemente en los últimos años (22) (Figura 1), probablemente en relación a una disminución del uso de la vía parenteral para el consumo de drogas (23). La gran mayoría de los episodios están producidos por *Staphylococcus aureus*. En el estudio multicéntrico nacional GTEID sobre 1175 episodios de endocarditis infecciosa en ADVP (13), *S. aureus* produjo el 76.3% de ellos, *Streptococcus de grupo viridans* el 5.8%, *Staphylococcus coagulasa negativo* el 2.5%, otros estreptococos (incluyendo *Streptococcus pyogenes*) el 1.8%, enterococo el 1.4%, *Candida spp* el 0.9% y otros microorganismos con frecuencias aún inferiores. El 3% de los episodios fueron polimicrobianos y el 6.7% tuvieron hemocultivos negativos. El predominio de *S. aureus* está presente sea cual sea la afectación valvular de la endocarditis, aunque es más pronunciado si la localización es derecha.

La patogenia de esta enfermedad está muy relacionada con las administraciones intravenosas repetidas. *S. aureus* coloniza la piel de los adictos y es introducido en el torrente sanguíneo en el momento de la inyección (24,25), en otros casos el material de inyección está contaminado por microorganismos o el diluir ese material con limón facilita el crecimiento de *Candida albicans*. La enfermedad se localiza sobre todo en la válvula tricúspide (13,20), aunque las razones de ello son poco conocidas (26). La fisiopatología de la endocarditis infecciosa depende la coexistencia de tres tipos de fenómenos: 1) Infección local (daño cardíaco intrínseco) y sistémica (bacteriemia persistente), 2) émbolos a distancia sépticos o no y 3) factores inmunopatogénicos.

En el ADVP clínicamente se manifiesta como una endocarditis infecciosa aguda con fiebre prácticamente siempre y, habitualmente, síntomas respiratorios (tos, expectora-

ción, dolor torácico (20). Ello es debido a embolismos sépticos pulmonares múltiples originados en vegetaciones de localización tricuspídea que en la radiografía de tórax se observan como infiltrados únicos o bilaterales que pueden ser nodulares y/o cavitados. Cuando la localización es izquierda la expresión clínica es similar a la de la población no adicta. La ecocardiografía transtorácica revela vegetaciones en el 80% de los casos, con una sensibilidad similar a la técnica transesofágica. De lo expuesto se deduce que los pilares para el diagnóstico de endocarditis infecciosa en el ADVP son la radiografía de tórax, los hemocultivos y la ecocardiografía (Figura 2). Se detectan complicaciones intracardiacas en el 18% de los pacientes y extracardiacas (incluyendo las derivadas de embolismos sépticos) en el 90% (20,21). La mortalidad es superior en la localización no derecha y cuando se producen embolias en el sistema nervioso central o síndrome de distress respiratorio del adulto (13,20,21).

Los principios generales del tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa son emplear combinaciones sinérgicas de fármacos con acción bactericida durante un periodo prolongado y por vía intravenosa. No obstante, el mejor pronóstico de la endocarditis tricuspídea (localización habitual de la endocarditis infecciosa en el ADVP) ha motivado que esta forma se tratara con pautas de menor duración que la endocarditis aórtica o mitral. Esta actitud terapéutica está en el momento actual bien definida y sus indicaciones son: 1) Endocarditis infecciosa con afectación exclusiva derecha (no evidencia ni sospecha de localización izquierda), 2) endocarditis infecciosa producida por *S. aureus* meticilin sensible, 3) ausencia de complicaciones sépticas sistémicas (meningitis, empiema pleural, artritis séptica, etc), 4) ausencia de complicaciones cardíacas graves y 5) ausencia de insuficiencia renal. Un 50% de los episodios de endocarditis infecciosa en ADVP cumplen estas condiciones (21,27) y pueden ser tratados con 2 g/4 horas de cloxacilina más un aminoglucósido, ambos IV, durante 14 días consecutivos (27,28), con una probabilidad de curación de más del 90% (26). Por ello, el tratamiento empírico de una sospecha de endocarditis infecciosa en un paciente ADVP debe comenzar con esa pauta (Figura 3). Es posible que algunos casos puedan ser curados con cloxacilina sólo (29). En la endocarditis tricuspídea es excepcional la necesidad de cirugía y cuando la afectación es izquierda las indicaciones de tratamiento quirúrgico son las mismas que en la población no adicta. Por último, señalar que la infección por VIH no influye en la expresión clínica ni en el pronóstico de la endocarditis infecciosa en ADVP (21,30), aunque es posible que en el subgrupo de ADVP infectados por VIH, la endocarditis infecciosa evolucione peor en los más inmunodeprimidos (30).

INFECCIONES ENDOVASCULARES NO CARDIACAS

La inyección reiterada de drogas intravenosas provocan frecuentemente la infección de los vasos periféricos usados para su administración con la posible formación de trombosis, tromboflebitis sépticas, aneurismas micóticos y fístulas arteriovenosas. Dependiendo de la localización de la infección, su gravedad será distinta, pero hay que tener en cuenta que siempre se tratará de una entidad potencialmente grave. La posibilidad de aneurismas micóticos habrá de considerarla en casos de ADVP activos que usen heroína marrón y limón como disolvente (12).

INFECCIONES PLEUROPULMONARES

Las manifestaciones pulmonares son extremadamente frecuentes en los ADVP. El pulmón es el órgano diana de numerosos procesos tanto infecciosos como no infecciosos. Entre estos últimos deberán ser especialmente tenidos en cuenta el edema pulmonar no cardiogénico por sobredosis de opiáceos y los granulomas por cuerpo extraño (talco o fibras de algodón por la utilización de boquillas de cigarrillos en la preparación de las inyecciones). Los procesos infecciosos pleuropulmonares son generalmente secundarios a embolismos pulmonares sépticos de una endocarditis derecha o tromboflebitis sépticas que originan abscesos pulmonares yempiemas. Otro origen de las infecciones pulmonares en el paciente ADVP puede ser las aspiraciones provocadas por el deterioro del nivel de conciencia secundario al consumo de drogas. En estos casos es frecuente la etiología anaerobia.

INFECCIONES POR HONGOS

Las infecciones por *Candida sp.* son las micosis más frecuentes, en los ADVP. Cuando coexiste la infección por VIH el espectro se amplía (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus sp.*, etc). Entre las infecciones por *Candida* se pueden destacar los aneurismas micóticos, las endocarditis candidiásicas (poco frecuentes pero con muy mal pronóstico y con indicación quirúrgica obligada) y la candidiasis diseminada del heroínómano (12). La utilización de un tipo de heroína denominada marrón por su aspecto ó turca por su procedencia estaba muy extendida en nuestro entorno en los años 80. Su no hidrosolubilidad y solubilidad en medio ácido, precisaba la adición de un ácido (habitualmente era zumo de limón), para adecuarla al consumo. Ello constituía un magnífico caldo de cultivo para *Candida albicans*. Su inoculación puede producir candidemias, que se manifiesta con cuadro clínico muy característico caracterizado por pustulosis en cuero cabelludo y barba (foliculitis candidiásica), tumoraciones osteocondrales (osteocondritis esternocostal candidiásica) y, en los casos más graves, endoftalmitis candidiásicas que condicionaron muchas afectaciones oculares incluso cegueras (12).

El diagnóstico clínico se puede sospechar en el área de urgencias y se confirma con la PAAF y el aislamiento de *Candida* en las localizaciones foliculares y osteocondrales. Las características oftalmológicas de las endoftalmitis candidiásicas son muy características y ayudan al diagnóstico. El pronóstico de estas entidades mejoró con la incorporación de los azoles, de fácil administración oral al arsenal terapéutico antifúngico: ketoconazol y, sobre todo, fluconazol e itraconazol. Estos fármacos resuelven de forma adecuada las manifestaciones extraoculares o las oftálmicas incipientes. Cuando existe la afectación ocular manifiesta está indicado la utilización de anfotericina B por vía intravenosa y, como consecuencia, es obligado el ingreso hospitalario (Figura 3).

PALUDISMO

La infección por *Plasmodium falciparum* fue muy frecuente en los heroínómanos en Nueva York entre 1933 y 1938 (2). Sin embargo, en la serie española sólo se registra-

ron 9 casos entre 1977 y 1991, y todos ellos importados de países endémicos (13). El paludismo habrá que tenerlo presente en aquellos ADVP que compartan el material de inyección con compañeros procedentes de países donde el paludismo sea endémico, lo que cada vez puede ser más probable.

Tabla 1. **Distribución por edad y sexo de ADVP en España.**

Edad (años)	Varones	Mujeres	Total
< 15	477	99	576 (3.5)
15-20	1758	782	2540 (15)
21-30	8358	2679	11037 (65)
31-40	2131	447	2578 (15)
>40	190	32	222 (15)
Total	12914 (76)	4039 (24)	16953
Media ± DE	26 ± 5	24.5 ± 5	25.5 ± 5
Extremos	14 - 64	12 - 64	12 - 64

Grupo de Trabajo para el Estudio de Infecciones en Drogadictos.

Enferm Infec Microbiol Clin 1995;13:532-539.

Los valores entre paréntesis corresponden al porcentaje.

Tabla 2. **Distribución de las infecciones en ADVP en España.**

	Infección	Mortalidad
Hepatitis aguda	3004 (17)	61 (2)
Hepatitis crónica	1533 (9)	3
Cirrosis hepática	45	14 (31)
SIDA	2889 (16)	663 (23)
Síndrome febril	1001 (6)	
Infección partes blandas	711 (4)	4
Endocarditis infecciosa	1175 (7)	98 (8)
Artritis y osteomielitis	399 (2)	2
Tuberculosis	893 (5)	18 (2)
Tétanos	11	1
Paludismo	9	1
Candidiasis diseminada	891 (5)	4
Otras infecciones	5031 (28)	125 (2.5)
Total	17592	994 (5.5)

Grupo de Trabajo para el Estudio de Infecciones en Drogadictos.

Enferm Infec Microbiol Clin 1995;13:532-539.

Los valores entre paréntesis corresponden al porcentaje.

Tabla 3. **Distribución etiológica y por localización de infecciones en ADVP**

1) Infecciones bacterianas

- a) Infecciones de partes blandas
- b) Infecciones osteoarticulares
- c) Endocarditis infecciosa
- d) Infecciones endovasculares no cardíacas
- e) Infecciones pleuropulmonares
- f) Otras infecciones

2) Infecciones víricas

- a) Hepatitis virales
- b) VIH

3) Infecciones por hongos

- a) Candidiasis diseminada del heroinómano

4) Infecciones por parásitos

- a) Paludismo

5) E.T.S.

Figura 1. **Frecuencia anual de endocarditis infecciosa en ADVP en Andalucía**

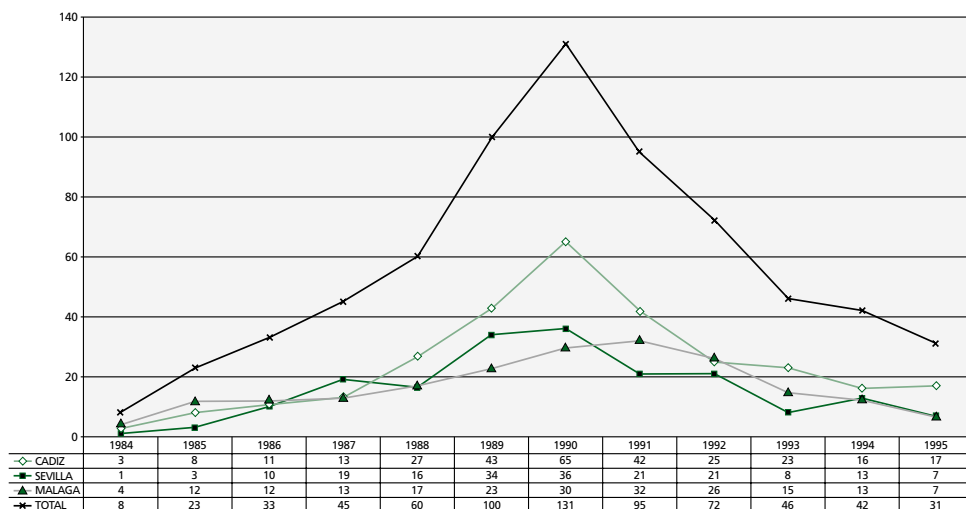


Figura 2. Manejo clínico del ADVP activo

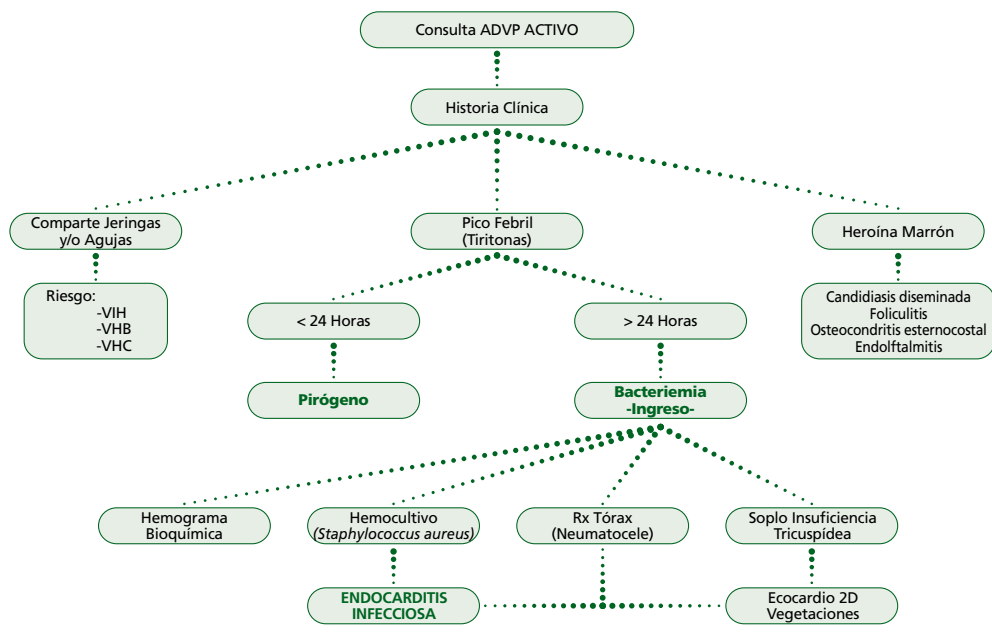
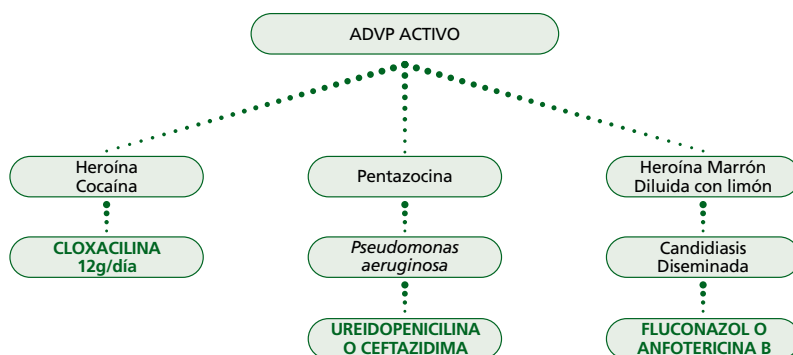


Figura 3. Manejo terapéutico empírico del ADVP activo con fiebre



Bibliografía

1. Louria D, Hensle T, Rose J. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med* 1967; 67:1-22.
2. Cherubin CE. The medical sequelae of narcotic addiction. *Ann Intern Med* 1967; 67:23-33.
3. Sapira JD. The narcotic addict as a medical patient. *Am J Med* 1968; 45:555-588.
4. O'Connor PG, Samet JH, Stein MD. Management of hospitalized intravenous drug users: role of the internist. *Am J Med* 1994; 96:551-558.
5. Selwyn PA. Illicit drug use revisited: what a long, strange trip it's been. *Ann Intern Med* 1993; 119:1044-1046.
6. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993; 119:1017-1028.
7. Warner EA. Cocaine abuse. *Ann Intern Med* 1993; 119:226-235.
8. Miró JM. Infecciones en los adictos a drogas por vía parenteral. En *Medicina Interna*. Farreras P, Rozman C. Ed Doyma (Barcelona) 1992, p. 2478-2484.
9. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Ed Churchill Livingstone Inc (New York) 1995, p. 2696-2709.
10. Brown SM, Stimmel B, Taub RN, et al. Immunologic dysfunction in heroin addicts. *Arch Intern Med* 1974; 134:1001-1006.
11. Jurado-Jiménez R, Kindelan JM, Torre-Cisneros J, Cañadillas I. Infecciones en los pacientes con consumo de drogas por vía intravenosa, excluyendo el SIDA. En *Enfermedades Infecciosas*. Medicine. Ed Idepsa (Madrid) 1998, p. 147-152.
12. Bisbe J, Miró JM, Latorre X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15:910-923.
13. Miró JM, Gatell JM y Grupo de Trabajo para el Estudio de Infecciones en Drogadictos. Estudio Multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: Análisis final de 17.592 casos (1977-1991). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 3:532-539.
14. Cherubin CE. Infectious disease problems of narcotic addicts. *Arch Intern Med* 1971;128:309-313.
15. Yeager RA, Hobson RW, Padberg FT, et al. Vascular complication related to drug abuse. *J Trauma* 1987; 27:305-308.
16. Myers EM, Kirkland LS Jr, Mickey R. The head and neck sequelae of cervical intravenous drug abuse. *Laryngoscope*, 1988;98:213-218.
17. Cherubin CE. Clinical severity of tetanus in narcotic addicts in New York City. *Arch Intern Med* 1969;121:156-158.
18. Brancos MA, Peris P, Miró JM, et al. Septic arthritis in heroin addicts. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:81-87.
19. Chandrasecar PH, Narula AP. Bone and joint infections in intravenous drug abusers. *Rev Infect Dis* 1986;8:904-911.
20. Torres-Tortosa M, González-Serrano M, Pérez-Guzmán E, et al. Endocarditis infecciosa en heroinómanos en la provincia de Cádiz. Un estudio multicéntrico sobre 150 episodios. *Med Clin (Barc)* 1992;98:521-526.

21. Torres-Tortosa M. Endocarditis infecciosa en adictos a drogas por vía parenteral en la provincia de Cádiz: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. Tesis Doctoral. Universidad de Cádiz, 1993.
22. Torres-Tortosa M, Rivero A, de Alarcón A, Vergara-de Campos A, Lozano F, Reguera JM. Disminución de la frecuencia anual de endocarditis infecciosa en usuarios a drogas intravenosas en el Sur de España. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2000;18:293-294.
23. Torres-Tortosa M, Ruiz-López de Tejada M, Fernández-Elías M, et al. Cambios en la vía de administración de la heroína y frecuencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1995;104:249-252.
24. Tuazon CU, Sheagren JN. Staphylococcal endocarditis in parenteral drug abusers: source of the organism. *Ann Intern Med* 1975;82:788-790.
25. Miró JM, Puig de la Bellacasa J, Gatell JM, et al. Estudio de la tasa de portadores cutáneo-mucosos de *Estafilococos* en heroinómanos del área de Barcelona y de las características microbiológicas de la heorína y material de inyección. *Med Clin (Barc)* 1984;83:620-623.
26. Miró JM, del Río A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:273-295.
27. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara-de Campos A, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:559-564.
28. Cambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109:619-624.
29. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortés E, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969-974.
30. Ribera E, Miró JM, Cortés E, et al. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;158:2043-2050.