

Endocarditis Infecciosa

Dr. Marcel Jesús Marcano Lozada. Médico Microbiólogo. Profesor Instructor Cátedra de Microbiología Escuela de Medicina “José María Vargas”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. Consultor II Iniciativa Científica del Milenio, Proyecto “Asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica idiopática”, Sección de Microbiología, Instituto de Biomedicina, Caracas, Venezuela.

Dr. José Manuel Landaeta Martínez. Médico Microbiólogo. Profesor Agregado Cátedra de Microbiología Escuela de Medicina “José María Vargas”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Definición

- Enfermedad de origen infeccioso que afecta al endocardio. Cursa con vegetaciones en las válvulas cardíacas y menor frecuentemente en el mismo endocardio mural (1).
- Es resultado indirecto del flujo sanguíneo turbulento que pasa a través del corazón, dañando el endotelio y provocando deposición de trombocitos y fibrina en una red sobre la cual se deposita el agente infeccioso (2).
- La principal etiología de la infección endocárdica es bacteriana, seguida por la micótica. La bacteriemia continua es una de las características que se asocian a su génesis y diagnóstico (3).

Clasificaciones

Se presentan varios sistemas de clasificación, enfatizando en aquel, referente a los agentes infecciosos, que resulta de mayor utilidad para el clínico; más aún, al relacionarlo con la susceptibilidad a los antimicrobianos.

A.- Según el agente infeccioso (1,2,3,4):

- Estafilocócica: *S. aureus* (5,6,7,8,9), *S. epidermidis* (10,11,12).
- Estreptocócica: Estreptococos del grupo viridans (*S. sanguis* (13,14), *S. mutans* (15), *S. milleri* (16), *S. mitis* (17), *S. salivarius* (18), *S. bovis* (19), *S. pyogenes* (20), *Abiotrophia* sp. (antes estreptococos con deficiencias nutricionales) (11,21,22,23), Estreptococos del grupo G (24), *S. pneumoniae* (25,26).
- Enterocócica: *Enterococcus* sp. (27,28,29,30).
- Grupo HACEK: *Haemophilus* sp. (*H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. parainfluenzae*) (31,32).
Actinobacillus actinomycetemcomitans (33).
Cardiobacterium hominis (34,35).
Eikenella corrodens (36)
Kingella kingae (37)

- Otras bacterias: *N. meningitidis* (38), *N. gonorrhoeae* (39), *P. aeruginosa* (40), *S. marcescens* (41), *L. monocytogenes* (42), *Bartonella sp.* (43,44), *Acinetobacter sp.* (45), micobacterias diferentes a *M. tuberculosis* (46,47), anaerobios (*Bacteroides sp.* [48], *Clostridium sp.* [49]), Enterobacterias (1,2,3).
- Hongos: *Candida sp.* (50,51,52), *Aspergillus sp.* (53).
- Virus: Mayormente implicados en la génesis de miocarditis (*Coxsackie B*, *Influenza B*, *Influenza A*, *Coxsackie A* y *Citomegalovirus*) (54).
- Otros microorganismos: *Spirillum minor*, *S. moniliformis*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. burnetii* (55), *Rhodococcus equi*.
- Endocarditis con cultivo negativo: Terapia antimicrobiana previa (causa más frecuente) (56), descarte prematuro de cultivos (micobacterias, *B. melitensis*) (57), medios de cultivo no suplementados adecuadamente (grupo HACEK, *Abiotrophia sp.*) (21,22,23,57), bartonelosis (43,44), infecciones por clamidias u hongos, endocarditis trombótica no infecciosa (NITE por sus siglas en idioma inglés) (58,59), miocarditis viral (54), infección por *Granulicatella elegans* (60), endocarditis marántica, endocarditis de Libman-Sacks (12,61).

B.- Según el tiempo de evolución (1.2.3.4):

- Aguda: Aquella endocarditis de curso rápido y fulminante, menor de 8 semanas. Pueden encontrarse afectadas una o múltiples válvulas, se presenta fiebre elevada, toxicidad sistémica, leucocitosis con neutrofilia. Los agentes aislados con mayor frecuencia son: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *C. albicans*.
- Subaguda: Endocarditis de curso insidioso, generalmente entre 8 semanas hasta 1 año. Clínicamente hay hipertermia vespertina, sudoración nocturna y pérdida de peso. Los microorganismos se asientan sobre válvulas cardíacas previamente dañadas, siendo los estreptococos del grupo viridans y los enterococos, los recuperados con mayor frecuencia.

C.- Según afección valvular (1.2.3.4.62):

- Endocarditis de válvulas nativas: Es la forma de presentación más frecuente. 80% de los pacientes tienen una anomalía valvular detectable (25% secuelas de carditis reumática), a predominio mitral. El sexo masculino supera en morbilidad al femenino, presentándose más frecuentemente en los mayores de 50 años. Además, predisponen a ella la sífilis de la válvula aórtica, el síndrome de Marfan, las cardiopatías congénitas, la válvula aórtica bicúspide, el prolapso de la válvula mitral, la comunicación interventricular (CIV), el conducto arterioso permeable, las cardiopatías congénitas y degenerativas. Los agentes más frecuentemente implicados son los cocos Gram positivos (estreptococos, estafilococos coagulasa positiva y negativa y los enterococos), seguidos por los bacilos Gram negativos (incluyendo al grupo HACEK) y un escaso porcentaje de cultivos negativos (gérmenes inusuales). La afección es predominantemente mitral (40% casos), aórtica (20%) bivalvular (30%) y tricúspide (5%), restando la poliafección valvular (< 5%).
- Endocarditis de válvulas protésicas: También incluye cualquier prótesis intravascular (marcapasos y sus cables, suturas inclusive), representando hasta un 20% de los casos de endocarditis. La epidemiología resalta a los varones mayores de 60 años como los principales afectados por ella, con un porcentaje de infección entre 1-2% en el primer año de la intervención, seguido por 0,5% de progreso anual. La afección aórtica es mas frecuente que la mitral. En la endocarditis postoperatoria precoz (expresión clínica en las primeras 8 semanas de la intervención), la contaminación de la válvula o bacteriemia perioperatoria determinan a S.

epidermidis y *S. aureus*, seguidos por bacilos Gram negativos (*Acinetobacter sp.*, *P. aeruginosa*) y los hongos (*C. albicans*) como los agentes causales. En la presentación tardía (inicia luego de 8 semanas de la intervención), los agentes etiológicos responden a bacteriemias transitorias (infecciones de catéteres endovenosos, manipulación odontológica, exploraciones de vías urinarias), recuperándose en casi la mitad de los casos especies de estreptococos, seguidos por los estafilococos coagulasa negativa, el grupo HACEK, enterococos y hongos. Cabe mencionar que el riesgo de infección no se modifica si se trata de válvulas bioprotésicas o mecánicas.

- **Endocarditis en usuarios de drogas intravenosas:** Los jóvenes de sexo masculino son los más afectados, y hasta en 80% de ellos no se evidencian anomalías estructurales macroscópicas en las válvulas cardíacas. Los microorganismos de la flora indígena son los asociados a este tipo de infección, liderizados por *S. aureus* (60-70% casos y 80% de infección tricuspídea con émbolos sépticos a pulmones), especies de estreptococos y enterococos (20%) y finalmente aparece *C. albicans* y *P. aeruginosa* (esta última más frecuente en diabéticos); debe resaltarse el hecho de que la infección polimicrobiana puede presentarse con cierta frecuencia. El hemicardio derecho se afecta en más de la mitad de los casos a predominio tricuspídeo (60%), seguido por afección aórtica (25%) y mitral (20%), con 5% de enfermedad multivalvular.

Factores de Riesgo para el desarrollo de endocarditis infecciosa (1,4,63)

Aunque es clásico recordar la mayor incidencia de endocarditis infecciosa asociada a secuelas de fiebre reumática, hay que mencionar que las cardiopatías congénitas (conducto arterioso persistente, defecto del tabique interventricular, tetralogía de Fallot, válvula aórtica bicúspide, entre otras) son antecedentes importantes en hasta la cuarta parte de los pacientes con infección endocárdica. Los defectos en cavidades auriculares son menos efectivos en la génesis de la endocarditis infecciosa, pues ellos no se presentan con flujo sanguíneo turbulento. La farmacodependencia por vía endovenosa se asocia a un riesgo elevado de infección endocárdica derecha, al igual que los pacientes sometidos a invasión (catéteres venosos). En algunos casos, en casi la mitad de los pacientes no se logran demostrar factores de riesgo anatómicos asociables a la aparición de endocarditis infecciosa.

Algunos de los factores que se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de endocarditis infecciosa son:

- Cardiopatía reumática (64).
- Uso de drogas recreativas por vía endovenosa (8,65).
- Válvulas protésicas (mecánicas o bioprotésicas) (66,67).
- Coartación aórtica.
- Defecto del tabique interventricular.
- Conducto arterioso persistente.
- Prolapso de válvula mitral (68,69).
- Estenosis de la válvula mitral.
- Sífilis de la válvula aórtica.
- Válvula aórtica bicúspide.
- Tetralogía de Fallot (70).
- Endocarditis trombótica no infecciosa (59).
- Síndrome de Marfan (71).

- Mixomas (asociados o no a calcificación valvular).
- Catéteres de hiperalimentación o diálisis.
- Marcapasos (72).
- Cirugía cardíaca (6).
- Antecedente de endocarditis previa (73).
- Instrumentación vías digestivas y/o genitourinarias (74,75,76).
- Instrumentación odontológica (77).
- Género masculino (78).
- Edad superior a 60 años (78).
- Raza negra.

Fisiopatología

Casi todas las enfermedades cardíacas pueden favorecer la aparición de endocarditis infecciosa si se hallan asociadas a flujo sanguíneo turbulento, por lo cual es rara cuando existen defectos atriales (comunicaciones de baja presión). La fiebre reumática se asocia en hasta un 76% de los casos, afectando principalmente las válvulas mitral (85%) y aórtica (50%). La afección del hemicardio derecho es menor del 10% en pacientes con enfermedad reumática (4).

Las enfermedades cardíacas congénitas (conducto arterioso persistente, defectos del septum ventricular, coartación aórtica, tetralogía de Fallot) se asocian hasta en un 25% de los casos de endocarditis infecciosa (79). En los ancianos de sexo masculino, la válvula aórtica bicúspide es un factor de riesgo importante (20% casos) (78). La insuficiencia aórtica en el síndrome de Marfan también predispone a endocarditis (71). Lesiones degenerativas cardíacas: (anillo mitral calcificado, trombos post-infarto miocárdico) se asocian hasta en un 40% de los casos donde no se demuestra enfermedad valvular basal (80). Cuerpos extraños (fístulas para hemodiálisis, marcapasos y sus alambres y suturas, prótesis intracardíacas) son asociados a una mayor incidencia de endocarditis infecciosa (81).

Es necesaria una sucesión de eventos para llegar al desarrollo de la endocarditis infecciosa, comenzando por la existencia de una superficie que favorezca la adherencia celular, pudiendo verificarse ésta en sitios donde se produce un elevado flujo turbulento que conlleva a microtrauma del endocardio o asentarse dichas células en lesiones valvulares previas (cardiopatías y/o valvulopatías). Una vez que ha comenzado el depósito de trombocitos y fibrina sobre esta superficie injuriada, se inicia la formación de un crecimiento conocido con el nombre de **vegetación estéril**, que no es más que el continuo depósito en capas de trombocitos y plaquetas. Esta etapa patogénica se conoce bajo la denominación de **endocarditis trombótica no infecciosa** (58,82), siendo conocida también con el nombre de **endocarditis marántica**, inicialmente descrita en pacientes con neoplasias gástricas, pancreáticas y pulmonares, y posteriormente en estados urémicos, lupus eritematoso sistémico e incluso luego de la colocación intracardíaca de catéter de Swan-Ganz. Una vez que existe esta vegetación, cualquier condición que favorezca una bacteriemia puede llevar a la implantación de los microorganismos implicados sobre esta superficie fibrino-plaquetaria, donde se adherirán y colonizarán, siendo cubiertos por nuevas capas de fibrina y trombocitos, lo cual conlleva al crecimiento de una vegetación bacteriana (83,84). En la figura 1 se esquematiza este proceso.

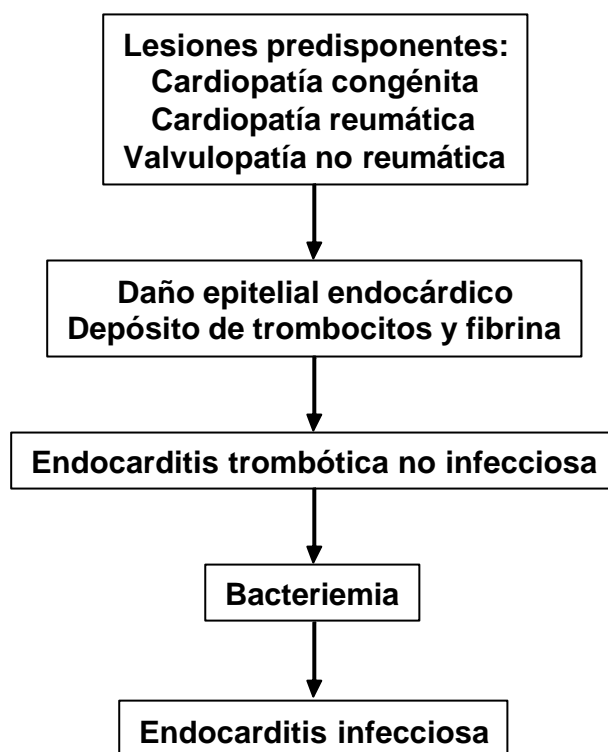


Figura 1. Fisiopatología abreviada de la endocarditis infecciosa.

La adherencia bacteriana es uno de los factores determinantes en la génesis de la endocarditis infecciosa, y ella viene mediada de diversas formas; en el caso del *Streptococcus mutans* la presencia de dextrano (polisacárido capsular) juega un rol importante en su mayor adherencia (85); otros estreptococos del grupo viridans (*S. parasanguis*) expresan una adhesina de superficie (FimA), la cual se correlaciona con una mayor capacidad patogénica de adherencia (86). Microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus gordonii* se unen a otros receptores para lograr su adherencia y patogenicidad, siendo estos fibronectina (87,88), laminina (89) y colágeno tipo IV (90) *Abiotrophia defectiva* (antes *Streptococcus defectivus*) y otras especies de *Abiotrophia*, se unen a la matriz extracelular de fibroblastos y células endoteliales (91). Se cree que *S. aureus* posee una adhesina que lo liga inicialmente al fibrinógeno de la vegetación (factor clumping [92,93], coagulasa [94], proteína ligadora de fibronectina [95]) y que luego otras moléculas intervienen en el mantenimiento y reproducción del microorganismo en la vegetación (? -toxina) (96).

El papel de los trombocitos esta relacionado con su agregación, principalmente estimulada por el microtrauma endocárdico producido por flujo turbulento u otra causa; pero la interacción con los microorganismos tiende a promover la génesis y desarrollo de la endocarditis infecciosa. Ciertos estreptococos del grupo viridans (*S. sanguis*) pueden promover la agregación plaquetaria por medio de antígenos que le permiten unirse a los trombocitos y estimular la unión entre ellos (97,98,99). La interacción de *S. aureus* con los trombocitos requiere de fibrinógeno y parece ser mediada por el factor von Willenbrand (100,101).

Las enfermedades de base o asociadas que presente cada paciente van a determinar en un grado importante el agente etiológico de la endocarditis infecciosa (4). Así, las deficiencias de la inmunidad humoral (hipo o agammaglobulinemia, drepanocitosis, diabetes mellitus, esplenectomía) van a favorecer la etiopatogenia de microorganismos encapsulados (*Haemophilus sp.*, *S. pneumoniae*, *Neisseria sp.*) y de aquellos que se favorecen del déficit de la opsonización (*P. aeruginosa* por ejemplo); si la afección involucra la rama celular de la inmunidad, la probabilidad de causar enfermedad es mayor para las bacterias que pueden localizarse a nivel intracelular (*S. aureus*, *Bartonella sp.*, *Rickettsia sp.*, micobacterias diferentes a *M. tuberculosis*), hongos (*Candida sp.*) y se ve favorecida la invasión viral del músculo cardíaco (*Coxsackie B*, *Influenza B*, *Influenza A*, *Coxsackie A* y *Citomegalovirus*) (54). Las deficiencias de la cascada del complemento se asocian con infecciones por estafilococos coagulasa negativa (12) y *Streptococcus sp.* (19,20). Más aún, el descubrimiento de endocarditis infecciosa causada por microorganismos específicos obliga al descarte de otras condiciones asociadas, como neoplasias colónicas en infección estreptocócica (*S. bovis*) y enterocócica (102).

Manifestaciones clínicas y paraclínicas

Los síntomas y signos de la endocarditis infecciosa vienen determinados por cuatro mecanismos principales, que comienzan a presentarse luego de aproximadamente 15 días de producirse la infección:

1. Infección valvular (complicaciones intracardíacas).
2. Embolismos sépticos a cualquier órgano.
3. Bacteriemia continua (conlleva a metástasis infecciosas).
4. Formación de Inmunocomplejos circulantes.

Debido a los mecanismos mencionados casi cualquier órgano puede ser afectado y generar manifestaciones clínicas particulares, por lo cual se enuncian inicialmente las manifestaciones generales y luego se comentarán las específicas (103).

Fiebre

Hallazgo casi constante en los pacientes con endocarditis (> 95% casos) (104), puede ser leve (< 39,4 °C) y de instalación gradual o elevada y de presentación aguda, dependiendo de si se trata de microorganismos de "escasa" (estreptococos del grupo viridans) o alta patogenicidad (*S. aureus*). En los ancianos o pacientes inmunocomprometidos severos puede haber ausencia de la hipertermia. Puede asociarse malestar general, hiporexia, sudoración nocturna, pérdida de peso, sobre todo en casos subagudos. Importante su asociación a malignidades y colagenopatías al tornarse persistente (105). Si hay un síndrome febril prolongado, hay que considerar la posibilidad de absceso esplénico (106,107).

Soplos cardíacos

Auscultables en más del 85% de los pacientes, especialmente en las formas agudas con afección de la válvula aórtica (insuficiencia) (104). Son de intensidad variable y pueden estar ausentes al inicio de la enfermedad, o en la endocarditis derecha asociada a uso de drogas parenterales (afección tricuspídea).

Esplenomegalia

Aparece en los casos subagudos que superan los 3 meses, hasta en 60% de los pacientes. Es consecuencia de embolismos sépticos, por lo cual su incidencia va en disminución con un adecuada terapéutica (106-109).

Manifestaciones neurológicas

Se observan hasta en 40% de los pacientes, con mayor frecuencia en la endocarditis izquierda causada por *S. aureus* bajo la forma de meningitis (110,111). También se presentan embolias cerebrales (bajo la forma de accidentes cerebrovasculares isquémicos), aneurismas micóticos (como accidentes cerebrovasculares hemorrágicos al darse su ruptura) (112), abscesos y hemorragias subaracnoideas, encefalopatía tóxica (111).

Hemorragias en astilla

Presentes en hasta la tercera parte de los pacientes con endocarditis, como líneas de color rojo oscuro localizadas en el área subungueal. Pueden verse igualmente en traumatismos (113,114).

Manchas de Roth

Son hemorragias retinianas ovaladas, de centro pálido, situadas en las cercanías del nervio óptico. Se presentan en menos del 5% de los pacientes, y se pueden asociar a otras condiciones patológicas como lupus eritematoso sistémico, anemia y leucosis (115).

Nódulos de Osler

Se presentan hasta en la cuarta parte de los pacientes con endocarditis infecciosa. Son pequeños nódulos (2-15 mm) dolorosos, situados en los pulpejos de los dedos y ocasionalmente en la eminencia tenar, son múltiples y evanescentes (horas o días); se han asociado con afección endocárdica izquierda e infección por *S. aureus* (116). También se describen en el lupus eritematoso sistémico, anemias hemolíticas, gonococcia y en endocarditis trombótica no bacteriana.

Lesiones de Janeway

Son hemorragias maculares ligeramente elevadas, de localización palmoplantar, no dolorosas, presentes en menos de un 5% de los pacientes con endocarditis y que persisten por pocos días. Se asocian a infección por estafilococo coagulasa positiva y se cree son de origen embólico (117).

Mioartralgias y artritis

Reportadas por casi la mitad de los pacientes. La lumbalgia se observa en un 10% de los enfermos y es severa. Las artralgias proximales pueden deberse a mono u oligoartritis (40% casos) y la afección distal es evidente en la quinta parte de los pacientes (118).

Petequias

Presentes hasta en 40% de los casos, en conjuntivas, paladar, mucosa oral y miembros superiores. Se cree son secundarias a embolismos, y adquieren un color marrónáceo a las 48-72 horas (119).

Uremia

Incidencia de 10% de los pacientes. Respuesta a embolización renal o a depósito de Inmunocomplejos, por lo que puede encontrarse asociada a hipocomplementemia y hemólisis. La progresión de la lesión renal puede llevar a insuficiencia del órgano (120).

Insuficiencia cardíaca

Secundaria a varios factores, disfunción valvular importante, émbolos intracardíacos, absceso miocárdico, pericarditis, entre otros. Es una de las causas más importantes de mortalidad por endocarditis infecciosa (121).

A nivel de laboratorio, hasta el 90% de los enfermos presenta anemia normocítica-normocrómica (excepto en la forma aguda), con alteraciones en la captación de hierro (104). El recuento de glóbulos blancos es normal, presentándose leucocitosis neutrofílica en la tercera parte de los casos de la forma aguda (122), especialmente en pacientes pediátricos, e incluso leucopenia asociada a disfunción esplénica (15% casos). Pueden evidenciarse histiocitos en frotis de sangre periférica en una cuarta parte de los pacientes, aunque son inespecíficos (1).

Se evidencia proteinuria en las dos terceras partes de los enfermos, asociada o no a hematuria microscópica y en menor grado a aumento del nivel sérico de creatinina (123,124). La velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada en casi todos los pacientes (excepto si existe insuficiencia cardíaca) (125).

El factor reumatoide puede ser positivo en la mitad de los casos (especialmente si la duración es mayor de 6 semanas) (105). Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA por sus siglas en idioma inglés) pueden estar elevados, principalmente en la forma subaguda (126) Es casi constante la presencia de inmunocomplejos circulantes y la hipocomplementemia se observa en hasta el 40% de los pacientes. Los resultados falsamente positivos de VDRL son muy escasos. La determinación de crioglobulinas demuestra su casi constante elevación, aunque pueden servir para monitorear la evolución, más aún complementando estas determinaciones seriadas con las de velocidad de sedimentación globular y de inmunocomplejos circulantes (esta última es especialmente importante en endocarditis asociada a uso de drogas endovenosas con cultivo negativo) (1). Además, la determinación seriada de proteína C reactiva (elevada en casi todos los pacientes) (125), conjugada a las anteriormente mencionadas, permite evaluar la evolución y respuesta a la terapéutica.

Los agentes bacterianos que se encuentran dentro de los leucocitos pueden evidenciarse en la mitad de los pacientes si se realizan extendidos a partir de la capa leucocitaria. El estándar de oro para el diagnóstico etiológico de la endocarditis infecciosa es el hemocultivo (positividad superior al 95%) (127), aconsejándose tomar 2 a 3 muestras distanciados por 30 a 60 minutos para demostrar la naturaleza continua de la bacteriemia. Es importante destacar que ciertos métodos como el de lisis-centrifugación, van a favorecer la recuperación de patógenos intracelulares (*S. aureus*, micobacterias, hongos), pero menoscaban el aislamiento de otros microorganismos como los del grupo HACEK, *Abiotrophia sp*, *Brucella sp.*, entre otros; mejorando notablemente su recuperación empleando medios suplementados con vitamina B6 y/o cisteína. Es aconsejable la observación hasta por 4-6 semanas, con subcultivos y tinciones a ciegas, para mejorar la tasa de positividad, más aún si el agente presuntamente implicado es de crecimiento superior a los 3 a 5 días y en los casos de endocarditis de curso subagudo (128). Los cultivos para microorganismos epicelulares como *Bartonella sp.* se realizan en células endoteliales, pero la detección de sus ácidos nucleicos en muestras tisulares junto a la serología, ofrecen una buena aproximación diagnóstica (43,44). Hay que hacer énfasis en el empleo del hemocultivo para monitorizar la respuesta al tratamiento antimicrobiano, destacando que pueden seguir siendo positivos luego de la fase de máxima supresión de la bacteriemia, por lo cual su empleo periódico es aconsejable en ciertos

pacientes que se sospechen pueden presentar bacteriemias intermitentes (129,130). Merece especial mención la muestra proveniente de pacientes que han recibido antimicrobianos, pues ella puede producir falsos negativos, por lo cual es crucial conocer si el paciente ha recibido algún tratamiento recientemente (56). Es imperativo mencionar el óptimo funcionamiento del binomio médico clínico - médico microbiólogo para una mejor evolución tanto diagnóstica, terapéutica y pronóstica en aras del beneficio del paciente, especialmente en momentos cruciales como la toma de la muestra, el aporte de la información necesaria, entre otros aspectos relevantes (56,131).

Los cultivos y el estudio histológico del material embólico (obtenidos durante embolectomías) van a permitir aumentar el diagnóstico de agentes micóticos. Las determinaciones serológicas para especies de rickettsia, bartonela, legionela y clamidia son de utilidad, y han sido empleadas en diagnóstico de agentes tan frecuentes como *S. aureus* (132). Las técnicas de biología molecular mejoran el diagnóstico etiológico de endocarditis debida a *Abiotrophia sp.* y *Bartonella sp.* entre otros agentes (22,43,44).

La ecocardiografía transtorácica permite una buena localización anatómica de las vegetaciones y una estimación de su tamaño (> 23 mm). La ecocardiografía transesofágica detecta vegetaciones de 1-1,5 mm, siendo más sensible para detectar estos crecimientos (90%), incrementándose en la detección de las mismas sobre prótesis valvulares y en abscesos miocárdicos. Otras técnicas como la fonocardiografía y la cineradiografía permiten detectar alteraciones sobre válvulas protésicas (133). Algunos autores plantean la posibilidad de emplear la ecocardiografía transtorácica como primer filtro de detección masiva, y reservar la ecocardiografía transesofágica par las complicaciones de la endocarditis infecciosa (134).

Las imágenes computarizadas de tomografía helicoidal son útiles en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa, pero la tomografía axial computarizada gana validez al combinarse con diferentes elementos que aumentan la detección de las vegetaciones (galio, tecnecio, indio, entre otros) (135). La utilización de inmunocintilografía de anticuerpos monoclonales antigranulocitos marcados con tecnecio 99 (LeukoScan[®]), supera a la ecocardiografía en el diagnóstico de endocarditis infecciosa (136).

Criterios Diagnósticos

Debido a la dificultad que en ciertas oportunidades presenta el diagnóstico de endocarditis infecciosa, bien sea por desconocimiento, inespecificidad de las manifestaciones clínicas (137) o ausencia de ellas o interpretación errónea de las pruebas paraclínicas (138,139), se han estandarizado escalas diagnósticas basadas en una serie de premisas (criterios) para así lograr el diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosas, siendo una de las más usadas y aceptadas mundialmente la de Durack y colaboradores (140), quienes presentan una serie de criterios mayores y menores desde el punto de vista clínico (modificaciones de las clasificaciones de Duke y Beth Israel), apoyados adicionalmente en los hallazgos ecocardiográficos:

Criterios Patológicos

Microorganismos: demostrados por cultivo o histología en una vegetación, en una vegetación embolicada o en un absceso intracardiaco, ●

Lesiones patológicas: presencia de vegetación o absceso intracardiaco confirmadas por histología que muestra endocarditis activa.

Criterios Clínicos

Criterios Mayores:

1.- Hemocultivo positivo para endocarditis infecciosa:

- Agentes típicos para endocarditis infecciosa de dos hemocultivos separados: estreptococo del grupo viridans, *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, ◉
- *S. aureus* adquirido en la comunidad o enterococos en ausencia de foco primario, ◉
- Hemocultivos persistentes para cualquier microorganismo en más de 12 horas, ◉
- Tres o cuatro hemocultivos con el primero y el último positivos con un intervalo mayor de 1 hora.

2.- Evidencia de lesión endocárdica:

Hallazgos positivos para endocarditis en el ecocardiograma

- Masa intracardiaca oscilante en las válvulas o estructuras de soporte, en derivaciones iatrogénicas en ausencia de explicación alternativa anatómica, ◉
- Abscesos, ◉
- Nueva dehiscencia parcial de válvula protésica, ◉
- Nueva regurgitación valvular (el incremento o cambio de soplos preexistentes no es suficiente)

Criterios Menores:

1.- Predisposición: predisposición a cardiopatía o adicción a drogas endovenosas.

2.- Fiebre: > o igual a 38,0°C.

3.- Fenómenos vasculares: embolismo arterial, infarto séptico pulmonar, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, lesiones de Janeway.

4.- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.

5.- Ecocardiograma: hallazgos consistentes con endocarditis infecciosa sin incluir los criterios mayores.

6.- Evidencia microbiológica:

- Hemocultivos positivos pero que no cumplen los criterios mayores, ◉
- Evidencia serológica de infección activa con microorganismos relacionados a endocarditis infecciosa.

Endocarditis Infecciosa definida:

- Criterios patológicos, ◉
- Criterios clínicos: 2 criterios mayores ◉
- 1 criterio mayor + 3 menores ◉
- 5 criterios menores.

Posible endocarditis infecciosa: Hallazgos compatibles con endocarditis infecciosa que no llenan los *critérios definitivos* pero no son *rechazados*.

Rechazada:

- Explicación clara que excluya endocarditis infecciosa, ◦
- Resolución del síndrome de endocarditis con antibioticoterapia por 4 días o menos, ◦
- No evidencia patológica de endocarditis infecciosa en cirugía o autopsia después de antibioticoterapia por 4 días o menos.

Diagnóstico diferencial (2,3,59)

Existen multitud de patologías que pueden confundirse con endocarditis infecciosa y que deben ser tomadas en cuenta al momento de realizar el diagnóstico, entre ellas las principales son:

- Fiebre reumática aguda con carditis.
- Colagenopatías (principalmente lupus eritematoso sistémico).
- Mixoma auricular.
- Endocarditis trombótica no infecciosa.
- Enfermedad paraneoplásica (hipernefroma).
- Bacteriemia por *S. aureus* sin endocarditis.
- Enfermedades debilitantes (neoplasias, tuberculosis, infección por VIH).

Profilaxis (63,141,142)

La prevención de la endocarditis infecciosa debe realizarse de manera eficaz en pacientes que presenten factores de riesgo establecidos para eventualmente desarrollar la patología. Entre los factores de alto riesgo tenemos:

- Presencia de válvula protésica (bioprotésica o artificial).
- Antecedente de endocarditis bacteriana.
- Cardiopatía congénita cianógena compleja (tetralogía de Fallot, ventrículo único).
- Presencia de puentes construidos quirúrgicamente entre la circulación pulmonar y sistémica.

Existen factores de moderado riesgo entre los cuales los más importantes son las otras cardiopatías congénitas cianogénas (especialmente prolapso mitral con regurgitación). Además se consideran candidatos a profilaxis los pacientes con alto o moderado riesgo si van a ser sometidos a alguna de las siguientes intervenciones:

- Dentales: extracciones o procedimientos periodontales.
- Respiratorio: tonsilectomía, adenoidectomía, fibrobroncoscopía rígida, cirugía de la mucosa respiratoria.
- Gastrointestinales: escleroterapia de varices esofágicas, dilataciones esofágicas, colangiopancreatografía retrograda endoscópica por obstrucción biliar.
- Genitourinario: cirugía prostática, cistoscopia, dilatación uretral.

Actualmente en los procedimientos odontológicos, existen pautas preventivas que recomiendan emplear la antibioticoterapia profiláctica solamente en los pacientes que van a ser sometidos a

procedimientos de remoción o cirugía gingival si presentan como factores de riesgo la presencia de válvulas protésicas o antecedentes de endocarditis bacteriana. Se presentan a continuación cuadros resumen de situaciones, antimicrobianos y dosificaciones empleados frecuentemente en profilaxis:

Profilaxis para procedimientos dentales, tracto respiratorio o esofágico		
Situación	Antimicrobiano	Dosis
Profilaxis estándar	Amoxicilina	Adultos 2 gr (niños 50 mg/Kg)/VO, 1 hora antes del procedimiento
Intolerancia a la vía oral	Ampicilina	Adultos 2 gr/VIM-VIV (niños 50 mg/Kg) 30 min antes del procedimiento.
Alergia a penicilina	Clindamicina	Adultos 600 mg/VO (niños 20 mg/Kg), 1 hora antes del procedimiento.
	ó Cefalexina	Adultos 2 gr (niños 50 mg/Kg)/VO, 1 hora antes del procedimiento.
	ó Azitromicina	Adultos 500 mg (niños 15 mg/Kg)/VO, 1 hora antes del procedimiento.
	ó Claritromicina	Adultos 500 mg (niños 15 mg/Kg)/VO, 1 hora antes del procedimiento.
Alergia a penicilina e intolerancia a la vía oral	Clindamicina	Adultos 600 mg/VIV (niños 20 mg/Kg), 30 minutos antes del procedimiento.
	ó Cefazolina	Adultos 1 gr/VIM-VIV (niños 25 mg/Kg) 30 minutos antes del procedimiento

VIM: Vía Intramuscular; VIV: Vía Intravenosa; VO: Vía Oral

Profilaxis para procedimientos genitourinarios y gastrointestinales (excluyendo esófago)		
Situación	Antimicrobiano	Dosis
Pacientes de alto riesgo	Ampicilina + Gentamicina	Adultos: Ampicilina 2 gr/VIM-VIV + Gentamicina 1.5 mg/Kg (no >120 mg) 30 minutos antes del inicio del procedimiento; 6 horas más tarde Ampicilina 1gr/VIM-VIV o Amoxicilina 1gr/VO. Niños: Ampicilina 50 mg/Kg/VIM-VIV (no > 2 gr) + Gentamicina 1.5 mg/Kg 30 minutos antes del inicio; 6 horas más tarde Ampicilina 25 mg/Kg/VIM-VIV o Amoxicilina 25 mg/Kg/VO.
Pacientes alto riesgo con alergia a penicilina	Vancomicina + Gentamicina	Adultos: Vancomicina 1 gr/VIV a pasar en 1-2 horas + Gentamicina 1.5 mg/Kg (no >120); completar la inyección/infusión 30 min antes del inicio del procedimiento. Niños: Vancomicina 20 mg/Kg/VIV a pasar en 1-2 horas + Gentamicina 1.5 mg/Kg/VIM; completar la inyección/infusión 30 min antes del inicio del procedimiento.
Pacientes de riesgo moderado	Amoxicilina o Ampicilina	Adultos: Amoxicilina 2 gr/VO 1 hora antes del procedimiento, o Ampicilina 2 gr VIM/VIV 30 min antes de iniciar. Niños: Amoxicilina 50 mg/Kg/VO 1 hora antes, o Ampicilina 50 mg/Kg/VIM-VIV 30 min antes de iniciar el procedimiento.
Pacientes de riesgo moderado con alergia a penicilina	Vancomicina	Adultos: Vancomicina 1 gr/VIV a pasar en 1-2 horas con infusión completa 30 min antes de iniciar el procedimiento. Niños: Vancomicina 20 mg/Kg/VIV a pasar en 1-2 horas con infusión completa 30 min antes de iniciar el procedimiento

VIM: Vía Intramuscular; VIV: Vía Intravenosa; VO: Vía Oral

Tratamiento (141,143-146)

En el tratamiento de la endocarditis infecciosa se deben considerar varias aristas, la terapéutica con fármacos antimicrobianos, el manejo de las complicaciones propias de la patología, las opciones quirúrgicas en casos específicos y las nuevas tecnologías para mejorar la evolución del paciente. Se presentan a continuación cuadros resumen enfocados desde la antibioticoterapia empírica hasta una vez que el microorganismo es conocido, y se concluye con la presentación de las opciones quirúrgicas y los nuevos elementos terapéuticos.

Tratamiento empírico inicial (microorganismo no identificado)

	Antimicrobiano de elección	ALTERNATIVA
VÁLVULA NATIVA	Penicilina G 20 MU/D/VIV ó Ampicilina 3 gr/QID/VIV + Nafcilina u Oxacilina 2 gr/SID/VIV + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV-VIM	Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV-VIM
VÁLVULA PROTÉSICA (inicio temprano o tardío)	Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV + Rifampicina 600 mg/VO/D Es necesario evaluar la posibilidad de cirugía de acuerdo al compromiso.	
El derecha en usuario de drogas endovenosas	Oxacilina 2 gr/SID/VIV + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV	Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV-VIM

VIM: Vía Intramuscular; VIV: Vía Intravenosa; VO: Vía Oral; MU: Millones de unidades; BID: Cada 12 horas; TID: Cada 8 horas; QID: Cada 6 horas; SID: Cada 4 horas

Tratamiento microorganismo específico en endocarditis de válvula nativa

Microorganismo	Antimicrobiano de elección	ALTERNATIVA
<i>S. viridans</i> <i>S. bovis</i> con CMI Penicilina G = 0,1 µgr/mL	Penicilina G 12-28 MU/D/VIV/2 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/2 semanas	Ceftriaxona 2 gr/D/VIV/2 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/2 semanas ó Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV/4 semanas en alergia a Penicilina G o Ceftriaxona
	Penicilina G 12-18 MU/D/VIV/4 semanas + Ceftriaxona 2 gr/D/VIV/4 semanas	
<i>S. viridans</i> <i>S. bovis</i> con CMI Penicilina G > 0,1 y < 0,5 µgr/mL	Penicilina G 18 MU/D/VIV/4 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/2 semanas	Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV/4 semanas
<i>S. viridans</i> <i>S. bovis</i> con CMI Penicilina G > 1,0 µgr/mL Enterococo susceptible a Penicilina G, Ampicilina, Vancomicina y Gentamicina	Penicilina G 18-30 MU/D/VIV/4-6 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/4-6 semanas	Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV/4- 6 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/4-6 semanas
	Ampicilina 12 gr/D/VIV/4-6 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/4-6 semanas	

VIM: Vía Intramuscular; VIV: Vía Intravenosa; MU: Millones de unidades; QID: Cada 6 horas.

Tratamiento microorganismo específico en endocarditis de válvula nativa

Microorganismo	Antimicrobiano de elección	ALTERNATIVA
<i>Enterococcus sp.</i> Altamente resistente a aminoglicósidos (CMI Estreptomicina > 20000 µgr/mL; CMI Gentamicina > 500-2000 µgr/mL; No resistente a Penicilina)	Penicilina G 18-30 MU/D/VIV/8-12 semanas ó Ampicilina 12 gr/D/VIV/8-12 semanas	Combinación de Ampicilina, Vancomicina e Imipenem Remoción de la válvula infectada
<i>Enterococcus sp.</i> Resistente a Penicilina (? -lactamasa positivo, No resistente a Gentamicina)	Ampicilina/Sulbactam 3 gr/QID/VIV/4-6 semanas + Gentamicina 1-1,5 mg/Kg/TID/VIV/4-6 semanas	Ampicilina/Sulbactam 3 gr/QID/VIV/4-6 semanas + Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV/4-6 semanas
<i>Enterococcus sp.</i> Resistente a Penicilina G y Ampicilina (? -lactamasa negativo CMI Penicilina G > 16,0 µgr/mL, No resistente a Gentamicina)	Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV/4-6 semanas + Gentamicina 1-1,5 mg/Kg/TID/VIV/4-6 semanas	
<i>Enterococcus sp.</i> Resistente a Vancomicina (Resistente a Penicilina G y Ampicilina con alta resistencia a los aminoglicósidos)	Quinupristin/Dalfopristin 7,5 mg/Kg/TID/VIV	Teicoplanina 6 - 14 mg/Kg/D/VIM-VIV ó Linezolid 600 mg/BID/VIV

VIV: Vía Intravenosa; MU: Millones de unidades; BID: Cada 12 horas; TID: Cada 8 horas.
La mayoría de los enterococos resistentes a vancomicina son *E. faecium*, y los efectos de los antimicrobianos sobre ellos son bacteriostáticos.

Tratamiento microorganismo específico en endocarditis de válvula nativa

Microorganismo	Antimicrobiano de elección	ALTERNATIVA
<i>Staphylococcus aureus</i> Susceptible a Meticilina	Oxacilina 2 gr/SID/VIV/4-6 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/3-5 días	Cefazolina 2 gr/TID/VIV/4-6 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/3-5 días a 2 semanas ó Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV/4-6 semanas
<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina	Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV/4-6 semanas	Quinupristin/Dalfopristin 7,5 mg/Kg/TID/VIV ó Linezolid 600 mg/BID/VIV
Grupo HACEK	Ceftriaxona 2 gr/D/VIV/4 semanas	Ampicilina 12 gr/D/VIV/4 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIM-VIV/4 semanas
Hongos	Anfotericina B 1 mg/Kg/D/6-8 semanas con/sin Flucitosina 37,5 mg/Kg/QID/VIV/6-8 semanas	Fluconazol 400-800 mg/D/VIV/8 semanas

VIM: Vía Intramuscular; VIV: Vía Intravenosa; BID: Cada 12 horas; TID: Cada 8 horas; QID: Cada 6 horas; SID: Cada 4 horas.

Tratamiento microorganismo específico en endocarditis de válvula protésica

Microorganismo	Antimicrobiano de elección	ALTERNATIVA
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV/6 semanas	
	+	
	Rifampicina 300 mg/TID/VO/6 semanas	
	+	
	Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/2 semanas	
<i>Staphylococcus aureus</i> Susceptible a Metecilina	Oxacilina 2 gr/SID/VIV/4-6 semanas	
	+	
	Rifampicina 300 mg/TID/VO/6 semanas	
	+	
	Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/2 semanas	
<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Metecilina	Vancomicina 1 gr/BID/VIV/6 semanas	
	+	
	Rifampicina 300 mg/TID/VO/6 semanas	
	+	
	Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/2 semanas	
<i>Streptococcus viridans</i> <i>Enterococcus sp.</i>	Penicilina G 18-30 MU/D/VIV/4-6 semanas	
	ó	
	Ampicilina 12 gr/D/VIV/4-6 semanas	Vancomicina 15 mg/Kg/BID/VIV/4-6 semanas
	+	+
	Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/4-6 semanas	Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/4-6 semanas
Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima 2 gr/TID/VIV/6 semanas	Cefotaxima 2 gr/TID/VIV/6 semanas
	ó	+
		Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/6

	Meropenem 1 gr/QID/VIV/6 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg/TID/VIV/6 semanas	semanas
--	--	---------

VIM: Vía Intramuscular; VIV: Vía Intravenosa; MU: Millones de Unidades; BID: Cada 12 horas; TID: Cada 8 horas; SID: Cada 4 horas.

Las opciones quirúrgicas actualmente se reservan para los casos en los cuales el daño valvular por las vegetaciones es muy grande o éstas son móviles y con importantes repercusiones hemodinámicas (insuficiencia cardíaca por regurgitación valvular), complicaciones tipo colección purulenta (pericarditis purulenta), o en los casos en los cuales es necesario el reemplazo de una prótesis valvular previamente insertada (dehiscencia de la la prótesis) o cuando no existe adecuada respuesta al tratamiento o se involucran a microorganismos específicos (*Coxiella burnetii*, *Rhodococcus equi*, *Bartonella sp.*, hongos) (1,4,146-148).

Actualmente se están empleando sustancias que tienden a disminuir los efectos procoagulantes y trombóticos que se ven en la endocarditis infecciosa, ellas van desde el ácido acetilsalicílico (149) hasta el uso de activadores recombinantes del plasminógeno tisular (150).

El manejo de las complicaciones derivadas de la infección endocárdica no difiere en gran manera del que se debe emplear en otras condiciones, es por ello que no se describirá el proceder relativo al uso de anticoagulantes, manejo de la insuficiencia cardíaca o de los accidentes embólicos, entre otros.

Referencias bibliográficas

1. **Kaye D.** Endocarditis infecciosa. En: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna vol 1. 14 ed. cap 126, México: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 896-903.
2. **Smith JA.** Endocarditis infecciosa. En: Stein JH, editor. Medicina Interna: Diagnóstico y Tratamiento, 3 ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1995. p. 307-12.
3. **Smith CS.** Endocarditis infecciosa. En: Dugdale DC, Eisenberg MS, editores. Diagnóstico Médico, 1 ed. cap 67, México: Interamericana McGraw-Hill; 1994. p. 714-26.
4. **Bayer AS, Scheld WM.** Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases vol 1. 5th ed. ch 65, New York: Churchill Livingstone Inc.; 2000. p. 857-902.
5. **Proenca R, Serrano A, Martins T, Machado J, Maltez F, Coutinho F, et al.** Infective endocarditis. Acta Med Port 1999;12(12):381-6. Portuguese.
6. **Tokuda Y, Matsumoto M, Sugita T, Yoshimura S.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis following repair of tetralogy of Fallot. Pediatr Cardiol 2002;23(5):564-5.
7. **Melki I, Nabbout R, Nasnas R, Akatcherian C.** Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* during the neonatal period. (A case report). J Med Liban 1993;41(2):90-4. French.
8. **Gabriel Botella F, Labios Gomez M, Balaguer Martinez JV, Vera Sempere G, Tormo Diaz M, Roda Ribera J.** Infectious endocarditis in parenteral drug addicts: study of 57 cases. An Med Interna 1992;9(10):473-7.
9. **Ben Mansour EH, Jacob E, Monchi M, Ledoux D, Canivet JL, De Mol P, et al.** Occurrence of MRSA endocarditis during linezolid treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:372-3.
10. **Caputo GM, Archer GL, Calderwood SB, DiNubile MJ, Karchmer AW.** Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. Clinical and microbiologic features. Am J Med 1987;83(4):619-25.
11. **Chabanier A, Bontemps T, Tardieu A, Viroit P, Blanc P, Weinbreck P, et al.** Simultaneous infectious endocarditis caused by *Staphylococcus epidermidis* and deficient *Streptococcus*. Presse Med 1985;14(21):1202. French.
12. **Marcano M, Riera J, Santos J, Andrade E, Landaeta JM.** Trombocitopenia fatal asociada a artritis séptica por *Staphylococcus* coagulasa negativa en paciente inmunosuprimida con enfermedad de Libman-Sacks. Acta Científica Venezolana 1997;48(Supl 1):184.
13. **Straus DC.** Protease production by *Streptococcus sanguis* associated with subacute bacterial endocarditis. Infect Immun 1982;38(3):1037-45.
14. **Straus DC, Portnoy-Duran C.** Neuraminidase production by a *Streptococcus sanguis* strain associated with subacute bacterial endocarditis. Infect Immun 1983;41(2):507-15.
15. **Smith JP, Marymont JH, Schweers JH.** Subacute bacterial endocarditis due to *Streptococcus mutans*. Am J Med Technol 1977;43(5):429-32.
16. **Kitada K, Inoue M, Kitano M.** Infective endocarditis-inducing abilities of "*Streptococcus milleri*" group. Adv Exp Med Biol 1997;418:161-3.
17. **Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Moreillon P.** Efficacy of trovafloxacin in treatment of experimental staphylococcal or streptococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1999;43(1):77-84.

18. **Crawford I, Russell C.** Comparative adhesion of seven species of streptococci isolated from the blood of patients with sub-acute bacterial endocarditis to fibrin-platelet clots in vitro. *J Appl Bacteriol* 1986;60(2):127-33.
19. **Lopez Garcia F, Enriquez R, Amoros F, Teruel A.** Acute renal failure and leukocytoclastic vasculitis as the presenting form of infectious endocarditis caused by *Streptococcus bovis*. *Nefrologia* 2002;22(2):206-7.
20. **Kodo K, Hida M, Omori S, Mori T, Tokumura M, Kuramochi S, et al.** Vasculitis associated with septicemia: case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):1089-92.
21. **Bouvet A, van de Rijn I, McCarty M.** Nutritionally variant streptococci from patients with endocarditis: growth parameters in a semisynthetic medium and demonstration of a chromophore. *J Bacteriol* 1981;146(3):1075-82.
22. **Boutoille D, Reynaud AE, Leautez S, Ponge T, Raffi F.** Abiotrophia related endocarditis: contribution of molecular biology. *Presse Med* 1999;28(39):2149-51. French.
23. **Bouvet A.** Human endocarditis due to nutritionally variant streptococci: *Streptococcus adjacens* and *Streptococcus defectivus*. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:S24-S7.
24. **Wasilauskas BL.** Subacute bacterial endocarditis caused by group G beta-hemolytic *Streptococcus*. *Am J Dis Child* 1977;131(12):1416-7.
25. **Benes J, Picha D, Kabelkova M, Dzupova O, Horova B, Gabrielova A.** Infective endocarditis caused by unusual gram-positive pathogens. *Folia Microbiol (Praha)* 2002;47(6):737-41.
26. **Uemura L, Grassi NC, Cazarin L.** Pneumococcal endocarditis of subacute evolution. *Arq Bras Cardiol* 2001;76(4):319-22.
27. **Taylor FE.** Subacute bacterial endocarditis due to *Streptococcus fecalis* (enterococcus). *Va Med Mon (1918)* 1967;94(1):11-5.
28. **Dietz CC, Zubrzycki LJ.** Relapses of endocarditis due to the same phage type of enterococcus. *Am J Med Technol* 1970;36(8):357-60.
29. **Fernandez-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, de Gorgolas M.** Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med* 2002;252(6):510-5.
30. **Peset V, Cano J, Sarrion A, Perez-Belles C, Gobernado M.** *Enterococcus spp.* causing infectious endocarditis. Apropos of 2 cases in natural heart valves. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(3):136-7.
31. **Chunn CJ, Jones SR, McCutchan JA, Young EJ, Gilbert DN.** *Haemophilus parainfluenzae* infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1977;56(2):99-113.
32. **Gordon AM, Love WC.** Endocarditis due to *Haemophilus parainfluenzae*. *J Med Microbiol* 1970;3(3):550-4.
33. **Deleixhe M, Bardiau C, Huberlant P, Nelis E, Reginster M.** Subacute endocarditis on a prosthetic valve due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. A new classic. *Rev Med Liege* 1991;46(3):123-30. French.
34. **Martin-Rico P, Martinez-Rubio C, Perez-Benito L, Sanz-Moreno J.** Subacute bacterial endocarditis caused by *Cardiobacterium hominis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;8(3):186.
35. **Pritchard TM, Foust RT, Cantely JR, Leman RB.** Prosthetic valve endocarditis due to *Cardiobacterium hominis* occurring after upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Med* 1991;90(4):516-8.
36. **Brezinova L, Bigl P, Pavek V.** *Eikenella corrodens* as part of the polymicrobial flora in infectious endocarditis. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1990;39(5):303-9. Czech.

37. **Giamarellou H, Galanakis N.** Use of intravenous ciprofloxacin in difficult-to-treat infections. *Am J Med* 1987;82(4A):346-51.
38. **Joao I, Marques P, Namora J, Aguas MJ, Rosario L, Carvalho A, et al.** *Neisseria meningitidis* native valve endocarditis. A case report. *Rev Port Cardiol* 2001;20(9):877-80. Portuguese.
39. **Tikly M, Diese M, Zannettou N, Essop R.** Gonococcal endocarditis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997;36(2):270-2.
40. **Komshian SV, Tablan OC, Palutke W, Reyes MP.** Characteristics of left sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Rev Infect Dis* 1990;12(4):693-702.
41. **Kochi K, Yokote Y, Kyo S, Ueda K, Omoto R.** *Serratia marcescens* prosthetic mitral valve endocarditis associated with hemolytic anemia. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1997;45(6):860-4. Japanese.
42. **Benes J, Viechova J, Kabelkova M, Horova B.** Listerial endocarditis in a penicillin-allergic woman successfully treated with a combination of 4 drugs. *Scand J Infect Dis* 2002;34(5):383-4.
43. **Cilla Eguiluz G, Montes Ros M, Lopez Garcia D, Iraola Serra B, Aramburu Soraluze V.** *Bartonella henselae* endocarditis. Report of a case and review of the literature. *An Med Interna* 2001;18(5):255-8.
44. **Grand A, Celard M, el Belghiti R, Ghabban W, De Gevigney G, Dabboura A, et al.** Subacute infectious endocarditis due to the agent of cat scratch fever: *Bartonella henselae*. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94(2):157-61. French.
45. **Valero C, Farinas MC, Garcia Palomo D, Mazarrasa JC, Gonzalez Macias J.** Endocarditis due to *Acinetobacter Iwoffii* on native mitral valve. *Int J Cardiol* 1999;69(1):97-9.
46. **Kunin M, Salamon F, Weinberger M, Genkin I, Sagie A, Tur-Kaspa R.** Conservative treatment of prosthetic valve endocarditis due to *Mycobacterium fortuitum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(7):539-41.
47. **Galil K, Thurer R, Glatter K, Barlam T.** Disseminated *Mycobacterium chelonae* infection resulting in endocarditis. *Clin Infect Dis* 1996;23(6):1322-3.
48. **Juffe A, Miranda AL, Rupilanchas JJ, Maronas JM, Figuero D.** Prosthetic valve endocarditis by opportunistic pathogens. *Arch Surg* 1977;112(2):151-3.
49. **Alvarez-Elcoro S, Sifuentes-Osorio J.** *Clostridium perfringens* bacteremia in prosthetic valve endocarditis. Diagnosis by peripheral blood smear. *Arch Intern Med* 1984;144(4):849-50.
50. **Palacios Hernandez HJ, Suchil L, Huerta Arias MD, Reyes PA.** Infectious endocarditis caused by *Candida*. Presentation of 3 cases and review of the literature. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987;57(3):229-33.
51. **Branco L, Pitta ML, Bernardes L, Galrinho A, Agapito AF, Ramos JM, et al.** A review of infectious endocarditis due to *Candida*. *Rev Port Cardiol* 1997;16(12):967-74. Portuguese.
52. **Rubinstein E, Lang R.** Fungal Endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):S84-S9.
53. **Satoyoshi E, Namikawa M, Namba T, Nakajima T.** *Aspergillus* endocarditis: report of an autopsied case. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1967;56(6):579-84. Japanese.
54. **Vázquez A, Pérez CD, Pérez H, Tena M.** Miocarditis viral: Presentación de un caso. *Rev Hosp Jua Mex* 1997;64(3):41.
55. **Soubrane C, Bellowini M, Granier J, Haddad G, Bachet J, Le Besnerais P, et al.** Q fever infectious endocarditis. Apropos of a new case. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989;82(2):265-8. French.
56. **Zamorano J, Sanz J, Almeria C, Rodrigo JL, Samedi M, Herrera D, et al.** Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. *J Heart Valve Dis* 2003;12(2):256-60.

57. **Al-Khuwaitir TS, Wani BA, Sherbeeni SM.** Combined *Brucella melitensis* and streptococcal viridans endocarditis. Saudi Med J 2002;23(1):99-103.
58. **Angrist AA, Oka M.** Pathogenesis of bacterial endocarditis. JAMA 1963;183:249.
59. **Komarov VT, Tatarchenko IP.** Differential diagnosis of infectious and non-infectious thrombotic endocarditis. Klin Med (Mosk) 2001;79(10):17-21. Russian.
60. **Casalta JP, Habib G, La Scola B, Drancourt M, Caus T, Raoult D.** Molecular diagnosis of *Granulicatella elegans* on the cardiac valve of a patient with culture-negative endocarditis. J Clin Microbiol 2002;40(5):1845-7.
61. **Demin AA, Sentiakova TN.** Combination of Libman-Sacks endocarditis with infectious endocarditis. Klin Med (Mosk) 2002;80(3):28-33. Russian.
62. Endocarditis infecciosa. En: Mensa J, Gatel JM, Jiménez MT, Prats G, Domínguez-Gil A, editores. Guía de Terapéutica Antimicrobiana, 11 ed. España: Masson; 2001. p. 289-93.
63. Endocarditis infecciosa. En: Ferri FF, editor. Manual de Medicina Clínica, 1 ed. cap 15.14, México: Interamerica McGraw-Hill, 1992. p. 348-62.
64. **Michel PL, Acar J.** Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. European Heart J 1995;16:2-6.
65. **Demin AA, Drobysheva VP, Vel'ter Olu.** Infectious endocarditis in intravenous drug abusers. Klin Med (Mosk) 2000;78(8):47-51. Russian.
66. **Pena FJ, Banzo I, Quirce R, Vallina NK, Hernandez A, Guede C, Carril JM.** Ga-67 SPECT to detect endocarditis after replacement of an aortic valve. Clin Nucl Med 2002;27(6):401-4.
67. **Meimoun P, Mainardi JL, Berrebi A, Choucair J, Chevalier P, Buu-Hoi A, et al.** *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis following mitral valve prosthesis implantation. Report of a case. Arch Mal Coeur Vaiss 1999;92(10):1389-92. French.
68. **Clemens JD, Horwitz RI, Jaffe CC, Feinstein AR, Stanton BF.** A controlled evaluation on the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral valve prolapse. N Engl J Med 1982;307(13):776-81.
69. **MacMahon SW, Roberts JK, Kramer-Fox R, Zucker DM, Roberts RB, Devereux RB.** Mitral valve prolapse and infective endocarditis. Am Heart J 1987;113(5):1291-8.
70. **Corone P, Levy A, Hallali P, Davido A, Wyler Y.** A propos de 54 cas d' endocardites infectieuses observés en 32 ans sur une population de 2038 cardiopathies congénitales. Arch Mal Coeur 1989;82:779-84. French.
71. **Ferreira A, Fernando PM, Macedo F, Capucho R.** Infectious endocarditis. A form of the presentation of Marfan's syndrome—a clinical case. Rev Port Cardiol 1993;12(6):571-5, 511. Portuguese.
72. **Mokaddem A, Bachraoui K, Sdiri W, Kachboura S, Boujnah MR.** Pacemaker infections. Tunis Med 2002;80(9):509-14. French.
73. **Francavilla R, Cicalini S, Massaroni K, De Rosa FG.** Infective endocarditis as predisposing factor to recurrence. Recenti Prog Med 2003;94(1):12-5. Italian.
74. **Norfleet RG.** Infectious endocarditis after fiberoptic sigmoidoscopy. With a literature review. J Clin Gastroenterol 1991;13(4):448-51.
75. **Pritchard TM, Foust RT, Cantely JR, Lemam RB.** Prosthetic valve endocarditis due to *Cardiobacterium hominis* occurring after upper gastrointestinal endoscopy. Am J Med 1991;90(4):516-8.
76. **Sullivan NM, Sutter VL, Mims MM, Marsh VH, Finegold SM.** Clinical aspects of bacteremia after manipulation of the genitourinary tract. J Infect Dis 1973;127(1):49-55.

77. **Jansma J, Vissink A. Dental foci.** Role, treatment and prophylaxis in patients at risk. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1998;105(2):52-6. Dutch.
78. **Delahaye JP, Loire R, Milon H, Durand de Gevigney G, Delahaye F, Boissonnat P, et al.** Infective endocarditis on stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 1988;9(Suppl E):S43-S9.
79. **Harris SL.** Definitions and demographic characteristic. En: Kaye D, editor. *Infective endocarditis*, New York: Raven Press; 1998:1.
80. **McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AI.** Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82:681-8.
81. **Garvey GJ, Neu HC.** Infective endocarditis: An evolving disease. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:105.
82. **Durack DT.** Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and function of very early lesions. *J Pathol* 1975;115:81.
83. **Durack DT, Beeson PB.** Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972;53:44.
84. **Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG.** Experimental endocarditis. III. Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol* 1973;54:142.
85. **Gibbons RJ, Nygaard M.** Synthesis of insoluble dextran and its significance in the formation of gelatinous deposits by plaque-forming streptococci. *Arch Oral Biol* 1968;13:1249.
86. **Burnette-Curley D, Wells V, Viscount H, Munro CL, Fenno JC, Fives-Taylor P, et al.** FimA, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis. *Infect Immun* 1995;63(12):4669-74.
87. **Kuypers JM, Proctor RA.** Reduced adherence to traumatized rat heart valves by a low-fibronectin-binding mutant of *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 1989;57:2306.
88. **Lowrance JH, Baddour LM, Simpsons WA.** The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis*. *J Clin Invest* 1990;86:7.
89. **Sommer P, Gleyzal C, Guerret S, Etienne J, Grimaud JA.** Induction of a putative laminin-binding protein of *Streptococcus gordonii* in human infective endocarditis. *Infect Immun* 1992;60(2):360-5.
90. **Becker RC, DiBello PM, Lucas FV.** Bacterial tissue tropism: An in vitro model for infective endocarditis. *Cardiovasc Res* 1987;21:813-20.
91. **Tart RC, van de Rijn I.** Analysis of adherence of *Streptococcus defectivus* and endocarditis-associated streptococci to extracellular matrix. *Infect Immun* 1991;59:857.
92. **Devitt D, Francois P, Vaudaux P, Foster TJ.** Molecular characterization of the clumping factor (fibrinogen receptor) of *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol* 1994;11:237-48.
93. **Entenza JM, Foster TJ, Ni Eidhin D, Vaudaux P, Francioli P, Moreillon P.** Contribution of clumping factor B to pathogenesis of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2000;68(9):5443-6.
94. **Moreillon P, Entenza JM, Francioli P, McDevitt D, Foster TJ, Francois P, et al.** Role of *Staphylococcus aureus* coagulase and clumping factor in pathogenesis of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1995;63(12):4738-43.
95. **Que YA, Francois P, Haefliger JA, Entenza JM, Vaudaux P, Moreillon P.** Reassessing the role of *Staphylococcus aureus* clumping factor and fibronectin-binding protein by expression in *Lactococcus lactis*. *Infect Immun* 2001;69(10):6296-302.
96. **Bayer AS, Ramos MD, Menzies BE, Yeaman MR, Shen AJ, Cheung AL.** Hyperproduction of alpha-toxin by *Staphylococcus aureus* results in paradoxically reduced virulence in experimental

- endocarditis: a host defense role for platelet microbicidal proteins. *Infect Immun* 1997;65(11):4652-60.
97. **Herzberg MC, Brintzenhofe KL, Clawson CC.** Aggregation of human platelets and adhesion of *Streptococcus sanguis*. *Infect Immun* 1983;39(3):1457-69.
 98. **Herzberg MC, MacFarlane GD, Gong K, Armstrong NN, Witt AR, Erickson PR, et al.** The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1992;60(11):4809-18.
 99. **Herzberg MC, Gong K, MacFarlane GD, Erickson PR, Soberay AH, Krebsbach PH, et al.** Phenotypic characterization of *Streptococcus sanguis* virulence factors associated with bacterial endocarditis. *Infect Immun* 1990;58(2):515-22.
 100. **Herrmann M, Hartleib J, Kehrel B, Montgomery RR, Sixma JJ, Peters G.** Interaction of von Willebrand factor with *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1997;176(4):984-91.
 101. **Hartleib J, Kohler N, Dickinson RB, Chhatwal GS, Sixma JJ, Hartford OM, et al.** Protein A is the von Willebrand factor binding protein on *Staphylococcus aureus*. *Blood* 2000;96(6):2149-56.
 102. **Leborgne J, Guiberteau-Canfrere V, Lehur PA, Bitar O, Remadi JP, Raffi R, et al.** Problems posed by the association of streptococcus D infectious endocarditis and colorectal tumor. *Chirurgie* 1992;118(3):177-82. French.
 103. **Demolombe-Rague S, Pinede L, Duhaut P, Ninet J, Pasquier J.** Clinical aspects of infectious endocarditis in internal medicine. Apropos of 40 cases. *Rev Med Interne* 1993;14(10):1030. French.
 104. **Koster R, Kahler J, Franzen O, Munzel T, Hamm CW.** Diagnosis and therapy of infectious endocarditis. What measures are required?. *MMW Fortschr Med* 2002;144(14):28-34. German.
 105. **Tamarchenko IP, Komarov VT.** Systemic lupus erythematosus and infectious endocarditis: similarities and differences. *Ter Arkh* 2002;74(4):39-42. Russian.
 106. **Johnson JD, Raff MJ, Barnwell PA, Chun CH.** Splenic abscess complicating infectious endocarditis. *Arch Intern Med* 1983;143(5):906-12.
 107. **Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T.** Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;17(3):262-6.
 108. **Le TH, Wechsler B, Cabane J, Herson S, Godeau P, Chomette G.** Abscess splenic and infectious endocarditis. *Arch Intern Med* 1984;144(2):414.
 109. **Le Thi Huong D, Wechsler B, Cabane J, Herson S, Godeau P, Chomette G.** Splenic involvement in infectious endocarditis. 5 clinical cases and 78 necropsies. *Ann Med Interne (Paris)* 1984;135(3):181-8. French.
 110. **Jorge Sdo C, Medeiros CS, Scuracchio PS, Assef JE, Arnoni AS, Sousa JE.** Meningitis and other neurological complications in infectious endocarditis. *Arq Bras Cardiol* 1992;59(5):379-83. Portuguese.
 111. **Tiurin VP, Odinak MM, Klimov IA, Kovalenko PA, Eliashevich VL.** Neurological complications of infectious endocarditis. *Klin Med (Mosk)* 2002;80(2):27-31. Russian.
 112. **Anguita M, Romo E, Vinals M, Ostos J, Bueno G, Vivancos R, et al.** The management by medical treatment of an intracranial mycotic aneurysm in a patient with infectious endocarditis with negative blood cultures and hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 1991;44(8):556-9.
 113. **Eisert J.** Skin manifestations of subacute bacterial endocarditis. Case report of subacute bacterial endocarditis mimicking Tappeiner's angioendotheliomatosis. *Cutis* 1980;25(4):394-5, 400.

114. **Young JB, Will EJ, Mulley GP.** Splinter haemorrhages: facts and fiction. *J R Coll Physicians Lond* 1988;22(4):240-3.
115. **Ling R, James B.** White-centred retinal haemorrhages (Roth spots). *Postgrad Med J* 1998;74(876):581-2.
116. **Espinosa Parra FJ, Ramos Rincon JM, Herrero Huerta F, Pretel Serrano L, Lorenzo AA.** Diagnostic utility of Osler's nodules in infectious endocarditis among parenteral drug users. *An Med Interna* 2002;19(6):299-301.
117. **Kobayashi H, Sugiuchi R, Tabata N, Ninomiya M, Oumi M, Sadahiro M, et al.** Guess what! Acute infectious endocarditis with Janeway lesions in a patient with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 1999;9(3):239-40.
118. **Akopian LM, Kazanchian PO, Zhadovskaia VM, Mokachev II, Tailyev S.** Infectious endocarditis with mycotic aneurysm and recurrent thromboembolism (successful surgical treatment). *Ter Arkh* 1986;58(10):54-6. Russian.
119. **Hermans PE.** The clinical manifestations of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982;57(1):15-21.
120. **Peruzzi G, Tallarida G, Baldoni F, Valesini G, Raimondi G, Massaro M, et al.** Pathogenetic and clinical aspects of renal failure in infectious endocarditis. *Recenti Prog Med* 1982;73(2):120-56. Italian.
121. **Kitamura T, Shibata M, Isaka N, Nakano T.** An elderly patient with infectious endocarditis complicated with congestive heart failure due to mitral and tricuspid regurgitation. *J Cardiol* 1997;29 Suppl 2:S131-S5. Japanese.
122. **Goldman ME, Fisher EA, Winters S, Reichstein R, Stavile K, Gorlin R, et al.** Early identification of patients with native valve infectious endocarditis at risk for major complications by initial clinical presentation and baseline echocardiography. *Int J Cardiol* 1995;52(3):257-64.
123. **Diadyk AI, Vasilenko IV, Tsyba IN, Bagrii AE, Khomenko MV, Shpilevaia NI.** The prognosis of the nature of the course and outcome of infectious endocarditis. *Ter Arkh* 1994;66(4):44-6. Russian.
124. **Diadyk AI, Tsyba IN, Vasilenko IV, Shpilevaia NI, Bagrii AE, Khomenko MV, et al.** The clinico-morphological characteristics of glomerulonephritis in infectious endocarditis. *Lik Sprava* 1995;(3-4):88-92. Russian.
125. **Wurker M, Szelies B, Heindel W, Bohm M, Fischbach R, Heiss WD.** Mycotic aneurysm in endocarditis lenta as the etiology of intraparenchymatous cerebral hemorrhage. *Med Klin* 1998;93(5):307-10. German.
126. **Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel PA.** Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):226-31.
127. **Rudolph W, Kraus F.** Detection and evaluation of infectious endocarditis. *Herz* 1983;8(5):241-70. German.
128. **Varettas K, Taylor PC, Mukerjee C.** Determination of the optimum incubation period of continuously monitored blood cultures from patients with suspected endocarditis or fungaemia. *Pathology* 2002;34(2):167-9.
129. **Pazin GJ, Saul S, Thompson ME.** Blood culture positivity: suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 1982;142(2):263-8.
130. **Besnier JM, Choutet P.** Methods and monitoring of antibiotic therapy of infectious endocarditis. *Rev Prat* 1998;48(5):513-8. French.

131. **Washington JA 2nd.** The role of the microbiology laboratory in the diagnosis and antimicrobial treatment of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982;57(1):22-32.
132. **Vaneeva NP, Tsvetkova NV, Gudkova RG, Deriabin PN.** Diagnosis of staphylococcal diseases using an immunoenzyme reaction. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1984;(6):61-4. Russian.
133. **Decoodt P.** Role of transesophageal echocardiography in infectious endocarditis. *Rev Med Brux* 2002;23(5):429-34. French.
134. **Korneev NV, Tiurin VP, Chernov Mlu, Derevianko OR, Savina LN, Pestova AB.** Transesophageal echocardiography in diagnosis of infectious endocarditis. *Klin Med (Mosk)* 1999;77(5):21-4. Russian.
135. **Pena FJ, Banzo I, Quirce R, Vallina NK, Hernandez A, Guede C, et al.** Ga-67 SPECT to detect endocarditis after replacement of an aortic valve. *Clin Nucl Med* 2002;27(6):401-4.
136. **Gratz S, Raddatz D, Hagenah G, Behr T, Behe M, Becker W.** 99mTC-labelled antigranulocyte monoclonal antibody FAB' fragments versus echocardiography in the diagnosis of subacute infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2000;75(1):75-84.
137. **Lode H, Schaberg T, Hoffken G, Schroder R.** Clinical aspects of endocarditis. *Immun Infekt* 1991;19(2):42-4. German.
138. **Julander I.** Misinterpreted symptoms. Delayed diagnosis of endocarditis. *Lakartidningen* 1992;89(13):1069-70. Swedish.
139. **Misteli M, Conen D.** Infectious endocarditis: reasons for a delayed diagnosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1991;121(22):826-31. German.
140. **Durack DT, Lukes AS, Bright DK.** New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96(3):200-9.
141. **Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, editors.** The Sanford guide to antimicrobial therapy 2002. 32th ed. USA: Antimicrobial Therapy Inc.; 2002. p. 18-9.
142. **Serrano Peña, J.** Profilaxis de endocarditis bacteriana. Disponible en: www.fisterra.com/guias2/profilaxis_endocarditis.htm
143. Tratamiento antibiótico de las endocarditis infecciosas. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/guiaatb/endoi.html>
144. Tratamiento médico de la endocarditis infecciosa. En: *Rev Arg Cardiol* 2002;70:21-41. Disponible en: http://www.sadi.org.ar/Tto_Medico.pdf
145. **Malinverni R.** Aminoglycosides in the treatment of infectious endocarditis. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;76(Suppl):S14-S20. German.
146. **Braselli A.** Endocarditis infecciosa. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/indicefrpbreves.html>
147. **Kondo N, Ono Y, Onozuka N, Koyama M, Fukui K, Takaya S, et al.** Surgical treatment of infectious endocarditis complicated by discrete subaortic stenosis: report of a case. *Kyobu Geka* 2001;54(9):777-9. Japanese.
148. **Ben Ameer Y, Haouala H, Fehri W, Rahal N, Mhenni H, Guediche M.** *Coxiella burnetti* infectious endocarditis. Apropos of a case. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1997;46(10):671-3. French.
149. **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.

150. **Marks KA, Zucker N, Kapelushnik J, Karplus M, Levitas A.** Infective endocarditis successfully treated in extremely low birth weight infants with recombinant tissue plasminogen activator. *Pediatrics* 2002;109(1):153-8.