

ENDOCARDITIS INFECCIOSA UNA ENFERMEDAD CAMBIANTE

JOSE HORACIO CASABE

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación Favaloro, Buenos Aires

Resumen A pesar de los avances en el diagnóstico y en el tratamiento antibiótico y quirúrgico, la endocarditis infecciosa sigue siendo una enfermedad con una mortalidad elevada. Los estudios llevados a cabo en nuestro país y en otros países demostraron que el perfil clínico del paciente ha cambiado. Existe mayor prevalencia de pacientes añosos con enfermedad degenerativa valvular, las endocarditis protésicas y nosocomiales son más frecuentes y aumentó la presencia del *Staphylococcus aureus*. Estos cambios podrían justificar la ausencia de disminución en la mortalidad de esta enfermedad y plantean la necesidad de encarar enfoques más agresivos de tratamiento mediante la confección de estudios prospectivos bien diseñados y controlados.

Palabras clave: endocarditis infecciosa, epidemiología, diagnóstico, tratamiento

Abstract *Infective endocarditis. A changing disease.* In spite of the advance in diagnosis and antibiotic and surgical treatment, mortality of infective endocarditis remains high. Recent studies in various countries and in Argentina have shown that the clinical profile of infective endocarditis has changed. Currently the patients are older with higher frequency of degenerative valve disease and prosthetic valve and nosocomial endocarditis. The incidence of *Staphylococcus aureus* as etiological agent has increased. These changes may justify the absence of decrease in mortality and suggests that more aggressive measures are needed based on prospective, well designed and controlled trials.

Key words: infective endocarditis, epidemiology, diagnosis, treatment

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad que desde su descripción se ha modificado en forma sustancial. En los últimos años han aparecido excelentes revisiones que reflejan estos cambios¹⁻⁵. En nuestro país existen publicaciones que describen su forma de presentación^{6, 7} y recientemente se realizaron dos relevamientos a nivel nacional que permiten efectuar una actualización de esta enfermedad^{8, 9}. El objetivo de esta revisión es analizar la fisiopatología y los cambios y tendencias actuales con respecto a presentación clínica, tipo de pacientes, enfermedades cardíacas subyacentes, microbiología y tratamiento de esta enfermedad.

Definición y clasificación

La EI es una infección microbiana de la superficie endocárdica^{1, 5, 10}. Clásicamente se la clasificaba en agu-

da (30 días), subaguda (hasta 6 meses) y crónica (más allá de 6 meses)¹¹. En la actualidad se la clasifica de acuerdo a la situación diagnóstica en definitiva o posible¹², al sitio anatómico (izquierda/derecha), a si asienta sobre válvula nativa o protésica y al microorganismo implicado (bacteria, hongo). Es importante también el tipo de población considerada (añosos, drogadictos intravenosos (IV), con cardiopatías congénitas, nosocomial, etc.). La EI protésica se la clasifica clásicamente en precoz (dentro de los 2 meses de la cirugía) y tardía luego de ese lapso; en realidad la mayoría de las series actuales considera una EI protésica precoz o temprana a la ocurrida hasta los 12 meses de la cirugía^{1-5, 13}. Por su parte, la EI nosocomial es la que ocurre en las 72 horas posteriores a la internación hospitalaria o luego de 4-8 semanas de un procedimiento invasivo hospitalario^{14, 15} proponiéndose la extensión de este período a 6 meses del alta hospitalaria¹⁴.

La manera actual de clasificar la EI tiene implicancias terapéuticas y pronósticas importantes. Aunque por supuesto no se debe generalizar, la EI protésica es habitualmente más grave que la nativa y requiere cirugía más frecuentemente; la presencia de un *S. aureus* o un germen Gram negativo o un hongo generalmente imponen

Recibido: 21-VI-2007

Aceptado: 11-X-2007

Dirección postal: Dr. José Horacio Casabé, Fundación Favaloro, Av. Belgrano 1746, 1093 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4378-1221 e-mail: jhcasabe@ffavaloro.org

la necesidad de un tratamiento más agresivo y es reconocida la alta mortalidad de la EI nosocomial. Por otra parte, siempre la localización izquierda es más grave que la derecha. A los fines prácticos, es útil dividir la EI en EI nativa, EI protésica precoz y tardía, EI en drogadicctos intravenosos y por último EI nosocomial (que incluye la infección de dispositivos intravasculares en casi la mitad de los casos)^{1, 14, 15}.

Incidencia

En una revisión de 26 trabajos de la literatura (entre 1993 y 2003), Moreillon y col.² encontraron 3 784 casos de EI con una incidencia promedio de 3.6 pacientes/100 000/año (5 casos o menos si los pacientes tenían 50 o menos años y 15 casos o más si tenían más de 65 años). Una encuesta francesa reciente no encontró cambios con respecto a la incidencia en un período de 10 años (de 1991 a 2001): 31 casos/1 000 000 de habitantes/año¹⁶. En nuestro país no existen datos confiables.

Epidemiología y factores de riesgo

Sexo: en la revisión arriba mencionada la relación hombre-mujer fue de 2:1², dato coincidente en todas las grandes series^{1, 3-5}. En nuestro país la relación fue de 2.3:1^{8, 9} (Tabla 1).

Edad: en todas las series la edad media de la enfermedad aumentó en forma gradual. En la era preantibiótica fue de 30 a 40 años¹ y en las series recientes entre 47 a 69 años^{17, 18}. A principios de la década del 90, De Wouters y col. llamaron la atención en nuestro país con respecto al aumento de la EI en pacientes añosos¹⁹. En un período de 10 años (1991-2001) se registró en la Argentina un aumento de 7 años en el promedio de la población afectada^{8, 9} (Tabla 1) de 51.3 ± 18.7 a 58.1 ± 17.6. Esta cifra se ve afectada por la mayor o menor inclusión de pacientes con drogadicción (IV), que tienen un promedio de edad de aproximadamente 30 años^{20, 21}.

Factores predisponentes

Drogadicción intravenosa: estos pacientes son mayoritariamente jóvenes, hombres, sin cardiopatía subyacente, con mayor compromiso del corazón derecho y menor mortalidad. Son más frecuentes las recurrencias y la presencia de *S. aureus* y gérmenes Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*) y en los pacientes HIV positivos (30 a 70% de los casos)^{21, 22} gérmenes poco habituales como hongos, Salmonella, Listeria y Bartonella e infecciones polimicrobianas²⁰⁻²⁴. Salvo que el paciente HIV con drogadicción se encuentre muy inmunocomprometido, el pronóstico es similar tenga o no la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Por otra parte, en el

TABLA 1.- Comparación de los resultados de los relevamientos 1992-1993 (EIRA 1) y 2001-2002 (EIRA 2) de EI en la Argentina de acuerdo a los criterios de Duke*

	EIRA 1 (1992-1993)	EIRA 2 (2001-2002)
Número de centros	33	82
Número de episodios	294	470
EI definitivas (Duke) (%)	75.5%	83%
Edad (media +/-DS)	51.3 ± 18.7	58.1 ± 17.6
Relación masc.-fem	2.3:1	2.3:1
Drogadicción IV	13.5%	3.8%
Cardiopatía desconocida	45%	33.8%
EI protésica	8.5%	19.2%
Valvulopatía degenerativa	4.8%	12.4%
Valvulopatía reumática	13%	5-5%
Cardiopatía congénita	4.2%	9.5%
Prolapso mitral	9.5%	8.2%
EI previa	10.2%	11.3%
Hemocultivos negativos	20.4%	17.7%
Antibióticos previos	60%	63.2%
<i>S. viridans</i>	30.8%	26.8%
Otros <i>streptococcus</i>	16.2%	12.6%
<i>S. aureus</i>	26 %	30 %
<i>Stahylococcus coag-neg</i>	1.7%	8%
<i>Enterococcus</i>	11%	10.8%
Días al diagnóstico	33	21.5
Complicaciones	69.4%	67%
Cirugía cardíaca	28.2%	24.3%

EI: endocarditis infecciosa
*(tomado con permiso de referencia 9)

paciente HIV positivo sin drogadicción intravenosa la EI es rara²². En el primer relevamiento efectuado en nuestro país se observaron 40 casos que respondían a estas características, con una mortalidad del 22.5%²¹, mayor al 7% promedio comunicado en la literatura^{22, 23}. Como está descrito, el pronóstico resultó peor en los pacientes con compromiso de válvulas izquierdas (20-30% de mortalidad vs. 2-5% en las derechas)^{21, 22}. En el segundo relevamiento hubo una franca disminución de casos de EI en drogadicctos⁹ (Tabla 1).

Diabetes: los pacientes diabéticos tienen mayor frecuencia de EI por *S. aureus* y la presencia de diabetes, principalmente insulino dependiente, es un factor independiente de mal pronóstico y de mortalidad^{25, 26}.

Pacientes en hemodiálisis: la vía de acceso utilizada frecuentemente y la inmunodepresión propia de la insuficiencia renal terminal son factores que predisponen a la infección valvular. En la serie más grande publicada, Doulton y col. comunicaron 30 casos de EI, 63.3% debida a *S. aureus*²⁷.

Endocarditis previa: los pacientes con un episodio previo de infección valvular tienen mayor probabilidad de presentar un nuevo episodio ("diátesis endocardítica")¹². El antecedente de EI se considera de alto riesgo para la indicación de profilaxis antibiótica. En la Argentina (Tabla 1) aproximadamente 10% de los pacientes con EI presentaban una endocarditis previa^{8,9} cifra concordante con las grandes series¹⁻⁵.

Cardiopatía subyacente: aproximadamente 50-55% de los pacientes con EI presenta una cardiopatía subyacente¹⁻⁵. La etiología reumática sigue siendo muy importante en los países en vías de desarrollo (46.9% de los casos en la India)²⁸ mientras que en los países más desarrollados prácticamente desapareció¹⁻⁵. En nuestro país sigue estando presente, observándose una tendencia hacia la disminución (13% en 1991-92 a 5.5% en 2001-2002)^{8,9} (Tabla 1). Debido probablemente al aumento del promedio de vida, en los países desarrollados son más frecuentes las EI sobre valvulopatías degenerativas, prótesis valvulares y dispositivos intracardíacos^{1-5, 17, 24}. En nuestro país en los últimos 10 años se observó una tendencia similar (Tabla 1). El prolapso de la válvula mitral se mantuvo constante (alrededor del 13-15 %) y la endocarditis en marcapasos y dispositivos intracardíacos (cardiofibrilador) registraron un incremento debido probablemente al aumento del número de implantes. Las cardiopatías congénitas (válvula aórtica bicúspide fundamentalmente) mostraron un aumento (de 4.2% a 9.5%) y la miocardiopatía hipertrófica se observó en menos del 2%^{8,9} (Tabla 1), confinada como está descrito, a pacientes con obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo²⁹.

Fisiopatología

En los últimos años se avanzó en forma importante en la comprensión fisiopatológica de esta enfermedad¹⁻⁵. Deben considerarse 3 factores: 1) presencia de injuria cardíaca; 2) fuente de bacteriemia; y 3) los gérmenes con sus propiedades específicas.

Rol de la injuria cardíaca

A pesar que la infección en corazones normales puede representar hasta el 25%-40% de los casos, es lícito señalar que la mayoría de las EI se insertan en algún tipo de lesión cardíaca. Los modelos animales de EI aclararon de alguna manera el importante rol de la injuria previa. El conejo fue el animal más utilizado en estos experimentos debido a que, a pesar de ser inoculado con grandes concentraciones de microorganismos virulentos presenta una resistencia natural a la infección endotelial. En contraste, al dañar previamente la superficie endotelial o valvular mediante catéteres, prácticamente todos los conejos desarrollan EI aguda al entrar en contacto con gér-

menes apropiados. Con los cerdos ocurre algo similar. En ambos casos la lesión endotelial lleva a la acumulación de plaquetas y fibrina con formación de vegetaciones estériles, denominándose a este cuadro "endocarditis trombótica abacteriana".

Estas vegetaciones estériles pueden tener 3 destinos: 1) lisis; 2) cicatrización con organización e incluso estenosis valvular; y 3) infección, convirtiéndose en una EI. Recientemente Moreillon y col.² estudiaron el proceso íntimo de la colonización de estas vegetaciones a nivel celular: la etapa temprana en la colonización bacteriana sobre el endotelio dañado implica la exposición de células del estroma y de proteínas extracelulares que gatillan el depósito de coágulos de fibrina y plaquetas sobre los cuales se une el germen; este compuesto atrae a los monocitos que producen factor tisular activado y citoquinas que, a su vez, activan la cascada de la coagulación con atracción y activación de plaquetas sanguíneas con producción de citoquinas, integrinas y factor tisular activado de las células endoteliales vecinas; en respuesta a la inflamación, las células endoteliales expresan integrinas que se unen a fibronectinas plasmáticas sobre las cuales los organismos se adhieren y penetran el endotelio que en respuesta produce nuevamente factor tisular y citoquinas, perpetuándose de esta manera la inflamación y la vegetación².

El compromiso de una válvula cardíaca está en relación directa a la presión que debe soportar. En consecuencia, a excepción de los drogadictos (IV), las válvulas cardíacas izquierdas se ven comprometidas con mucha mayor frecuencia que las derechas.

Fuente de bacteriemia

Las bacteriemias espontáneas transitorias debido a organismos productores de EI parecen ser relativamente comunes, pero suelen ser de escasa duración y monto; como consecuencia, en el 60 a 75% de las ocasiones la EI suele producirse espontáneamente, sin un antecedente claro de procedimientos dentales o quirúrgicos^{1,2}. En el 15 al 85% de las extracciones dentales y cirugía periodontológica se han documentado bacteriemias de bajo grado, con una duración de 15 a 30 minutos con organismos productores de EI. Con una frecuencia algo menor, también se las ha comprobado después de procedimientos gastrointestinales y genitourinarios. No existen estudios que estimen el riesgo real de infección por procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Aunque en sentido estricto no pueden considerarse un "procedimiento", las inyecciones endovenosas de drogas ilícitas, fundamentalmente la cocaína, presentan altísimo riesgo de bacteriemia y EI. En relación a esto, los catéteres endovenosos son una fuente frecuente de bacteriemias en pacientes hospitalizados, y de hecho la forma nosocomial muestra cada vez más importancia en las últimas series,

donde llega a representar entre el 10 y el 29% de los casos^{14, 15}.

Propiedades específicas de los microorganismos

La EI es causada por un espectro reducido de gérmenes; en conjunto los estreptococos orales, los estafilococos y los enterococos producen el 80% de las EI². Estos gérmenes presentan "determinantes de superficie o membrana" o adhesinas que median su adherencia a la vegetación¹⁻⁴. Esta adherencia selectiva hacia determinados tejidos del huésped es uno de los primeros pasos del proceso infeccioso y un importante factor determinante de su patogenicidad. Por último, es necesario destacar que para provocar una infección endotelial, el germen tiene que vencer las defensas impuestas por el huésped, fundamentalmente a través de la actividad bactericida del suero mediada por el sistema del complemento². En el caso de los gérmenes Gram negativos, existe suficiente evidencia que aquellos que producen EI son los que poseen mayor resistencia a esta actividad bactericida, como la *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y determinadas cepas de *Serratia marcescens*, siendo éstas las únicas cepas virulentas en el modelo experimental con conejos.

La importancia relativa de los tres elementos arriba mencionados varía de acuerdo a diferentes circunstancias. El daño endotelial no resulta tan decisivo en presencia de gérmenes de alta virulencia con bacteriemias persistentes. El elevado número de EI sobre válvulas sanas que se observa en presencia del *S. aureus*^{1, 3} es una prueba de esta afirmación. En igual sentido, válvulas previamente dañadas, frente a bacteriemias cortas pero frecuentes de *Streptococcus viridans* tienen un riesgo elevado de EI.

Diagnóstico

La sospecha clínica, el aislamiento del germen y el ecocardiograma son los 3 pilares en los que se basa el diagnóstico de esta enfermedad, muchas veces elusivo^{1-5, 12}. La mejoría en el pronóstico está en relación directa al diagnóstico precoz. El diagnóstico de la endocarditis infecciosa es difícil de efectuar. Esto obedece a varias razones interrelacionadas: a) es una enfermedad no demasiado frecuente: su incidencia oscila entre 1 a 3 internaciones/cada 1000 de un hospital general¹; b) el médico no desarrolla un grado adecuado de sospecha frente a la enfermedad: prueba de esta afirmación es el retraso diagnóstico que se registra en la literatura internacional y en nuestro país. En el estudio Endocarditis Infecciosa en la República Argentina (EIRA 1), el promedio general de duración de los síntomas antes del correcto reconocimiento fue de 33-34 días (rango 1/240) y variaba según

se tratara del *S. viridans* (38 días) *Enterococcus* (39 días) o del *S. aureus* (20 días)⁸; Diez años después (EIRA 2) el promedio al diagnóstico disminuyó a 22 días⁹ (Tabla 1); c) la sintomatología es lo suficientemente inespecífica como para enmascarar el diagnóstico.

Cuadro clínico

En ambos estudios efectuados en nuestro país (EIRA1 y 2), los síntomas más frecuentemente hallados fueron fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso, sintomatología totalmente inespecífica y común a muchos síndromes clínicos. Con respecto a los signos físicos ocurre algo similar; los signos más específicos (en este caso nódulos de Osler, manchas de Janeway y manchas de Roth en el fondo de ojo) son los menos frecuentes (se encontraron en menos del 5% de los pacientes)^{8, 9}. La presentación clínica de la EI ha cambiado sustancialmente en los últimos años: la enfermedad se observa en individuos más añosos (a excepción del drogadicto endovenoso), aumentó la proporción de endocarditis protésicas y nosocomiales y, a pesar de que el grupo *Streptococcus* continua con su predominio, han aumentado sustancialmente las endocarditis por *S. aureus*¹⁻⁵. La diferenciación entre EI aguda y subaguda sigue siendo útil. La EI de evolución aguda se observa habitualmente con gérmenes virulentos (*S. aureus*, Gram negativos), es frecuente en pacientes inmunodeprimidos y es muchas veces un epifenómeno de una sepsis intrahospitalaria con alta mortalidad, adquiriendo las características de una EI nosocomial; el tratamiento antibiótico basado con frecuencia sobre esquemas empíricos hasta obtener la tipificación del germen suele iniciarse sin demoras, a pesar de lo cual se presenta alta mortalidad debido a la virulencia del proceso séptico. Las vegetaciones endocárdicas constituyen con frecuencia un hallazgo necrópsico no sospechado en vida del paciente. En contraste, la EI de evolución subaguda es debida a gérmenes menos virulentos (*S. viridans*, *S. bovis*, *HACEK*) y es un proceso lento, con signos y síntomas que simulan variadas patologías, retrasándose significativamente el diagnóstico. El síndrome febril prolongado (fiebre de origen desconocido de más de 3 semanas de duración) es una forma clínica de presentación frecuente; no es inusual que los pacientes reciban antibióticos en forma empírica, el diagnóstico se retrase y los hemocultivos resulten negativos por este motivo. Siempre debe sospecharse esta enfermedad en los pacientes con accidente cerebrovascular y fiebre. Algo similar ocurre ante la presencia de una embolia periférica en un paciente febril sin fuente embolígena evidente. Por último, ante la presencia de insuficiencia cardíaca y fiebre siempre debe descartarse la endocarditis^{1, 10}. Con respecto a la endocarditis valvular protésica (EVP) se diferencian 2 cuadros clínicos: a) presentación aguda con septicemia con falla multiorgánica, ausencia de respues-

ta a los antibióticos y altísima mortalidad; dentro de las complicaciones es más frecuente el shock séptico (aproximadamente 33%) y la aparición de nuevos trastornos de conducción auriculoventricular (10 a 20%), signo electrocardiográfico muy específico y poco sensible de absceso anular. Este cuadro clínico está en relación directa al tipo de germen involucrado en este estadio de la enfermedad, muy agresivo, invasor y resistente a la antibioterapia, y b) un cuadro similar en varios aspectos a la infección sobre válvula nativa con un curso más lento, subagudo^{1,2,5} con síndrome febril prolongado e insuficiencia cardíaca. Estas características clínicas mas "benignas" están también en relación directa al tipo de gérmenes involucrados, menos virulentos e invasores. En forma algo arbitraria, Block y col. acuñaron el término EVP precoz para la primera (dentro de los primeros 60 días del postoperatorio) y tardía para la última, cuando ocurría luego de ese período. Esta clasificación sigue siendo muy utilizada debido a su valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Sin embargo, como fuera mencionado, varios estudios epidemiológicos sugieren que el periodo de tiempo de una EVP precoz debería extenderse a 12 meses debido a la alta proporción de cepas de adquisición nosocomial halladas durante dicho lapso¹⁴. Las EVP presentan un carácter invasivo perivalvular que las diferencia netamente de las endocarditis sobre válvula nativa. En el paciente con una prótesis valvular y fiebre es muy importante utilizar al máximo los recursos diagnósticos (hemocultivos, ecocardiograma transesofágico) para reconocer la infección lo más precozmente posible y de esta manera disminuir la mortalidad.

Hemocultivos

Es fundamental realizarlos antes de que el paciente haya recibido antibióticos, que son la causa fundamental de su negativización^{1,5-9}. En la literatura se observa un porcentaje de hemocultivos negativos que oscila entre el 2.5 y el 31% y tienen un profundo impacto en el pronóstico, ya que retrasan frecuentemente el diagnóstico y el comienzo del tratamiento^{5,30}. Habitualmente en los centros especializados los dos primeros pares (para medios aerobios y anaerobios) son positivos en más del 90% de los casos⁵. En nuestro país resultaron negativos en el 20.4 y 17.7% de los casos (1992-93 vs. 2001-02 respectivamente), a pesar de que el 60% de los pacientes habían recibido antibióticos previamente^{8,9} (Tabla 2). Si luego de 5 días continúan siendo negativos se puede intentar subcultivar en agar chocolate para identificar organismos atípicos⁵. Existen otros microorganismos como la *Coxiella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* que deben sospecharse en las EI protésicas y en los pacientes inmunodeprimidos³¹, en donde la serología es importante. La realización de PCR (reacción en cadena de polimerasa) en las válvulas extirpadas o en émbolos sistémicos es un recurso que se está

TABLA 2.- Distribución de los microorganismos en 390 episodios de EI definitivas en 386 pacientes del estudio EIRA 2 (tomado con permiso de cita 9)

	Global n (%)	EI nativa n (%)	EI protésica n (%)
Sin germen	42 (10.8)	36 (11.0)	6 (9.7)
Estreptococos			
<i>S. viridans</i>	98 (27)	85 (27.8)	13 (22.8)
<i>S. bovis</i>	19 (5.2)	16 (5.2)	3 (5.3)
Otros*	22 (6.1)	19 (6.2)	3 (5.3)
Enterococos	37 (10.2)	31 (10.1)	6 (10.5)
Estafilococos			
<i>S. aureus</i>	108 (29.8)	92 (30.1)	16 (28.1)
<i>Coagulasa negat</i>	25 (6.9)	15 (4.9)	10 (17.5)
HACEK ^a	22 (6.1)	17 (5.6)	5 (8.8)
Gram negativos [^]	4 (1.0)	3 (0.9)	1 (1.6)
Polimicrobiano+	8 (2.0)	7 (2.1)	1 (1.6)
Micótico ^{^^}	5 (1.3)	5 (1.5)	0 (0.0)

*Streptococcus spp (n=22)

^a *Haemophilus* spp (n=9); *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (n=7); *Cardiobacterium hominis* (n=3); *Eikenella corrodens* (n=0) y *Kingella kingae* (n=3)

[^] *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp

+ *S. aureus* + *S. viridans* (n=5); *S. aureus* + *Enterococcus* (n=3)

^{^^} *Candida* spp (n=5)

empezando a utilizar con resultados promisorios; este método se ha utilizado para diagnosticar EI por *Tropheryma whipplei* y especies de *Bartonella*³²⁻³⁴.

Microbiología de la EI

Dado que un análisis detallado de la microbiología de la EI excede los propósitos de esta revisión, solamente se señalarán las tendencias actuales. Tradicionalmente el *S. viridans* fue el germen predominante; sin embargo, en varios estudios y revisiones recientes se describe el aumento del *S. aureus* como agente etiológico, sobrepasando al *S. viridans*^{1,2,16,35}; en las EI protésicas es actualmente el germen más frecuente y asociado muy frecuentemente a pacientes sometidos a procedimientos invasivos ("infección relacionada con los cuidados médicos", "Health care - associated infection")³⁶. En los estudios EIRA el *S. aureus* aumentó su presencia de 26 a 30%; en comparación con las EI sin este germen presentaban un peor pronóstico con mayor incidencia de embolia, accidente cerebrovascular y muerte³⁷. El estafilococo coagulasa negativo pasó a ser el segundo germen más frecuente de las endocarditis protésicas y se lo documentó también ocasionalmente en EI nativas¹. Dentro de los estreptococos, el *S. viridans* (*sanguis*, *mutans* y *mitis*) sigue siendo el más frecuente; la EI por *S. bovis*

es común en pacientes añosos y se lo asocia a lesiones colónicas¹⁻³. El enterococo se observa con frecuencia en las bacteriemias nosocomiales; sin embargo, menos del 10% de las mismas produce EI^{38,39}. Frente a la sospecha clínica firme de EI y ante la ausencia de identificación del germen luego de 72 h, se le debe advertir al laboratorio bacteriológico para que inicien la búsqueda de gérmenes de crecimiento difícil que requieren técnicas especiales de identificación³¹. Estos gérmenes incluyen el grupo HACEK (especies de *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), *Coxiella*, grupo *Legionella*, *Chlamydia*, *Bartonella*, *Tropheryma whipplei*, y hongos incluyendo *Candida*, *Histoplasma*, especies de *Aspergillus* y *Torulopsis glabrata*. En la mayor serie de EI con hemocultivos negativos (348 pacientes), Houpijian y Raoult mediante estudios serológicos, cultivos, y cuando era posible PCR de la válvula extirpada identificaron 167 casos (48%) por *Coxiella burnetii*, y 99 casos (28%) por especies de *Bartonella*⁴⁰.

En la Tabla 2 puede observarse la distribución de los gérmenes del estudio EIRA 2 de acuerdo a si la EI asentaba sobre válvula nativa o protésica⁹.

Ecocardiografía

La utilización del *Eco Doppler* cardíaco tiene un valor diagnóstico fundamental^{12, 41}. Si se objetiva la presencia de una vegetación, un absceso perianular o una dehiscencia de la sutura en una prótesis en el contexto clínico adecuado, el diagnóstico es habitualmente correcto (endocarditis definida o definitiva). El ultrasonido también es fundamental para la detección de complicaciones (perforaciones, fistulas y pseudoaneurismas); el *Doppler* cardíaco cuantifica el grado de insuficiencia valvular que puede provocar la destrucción valvular o la dehiscencia de la sutura y por último agrega un valor pronóstico (cuanto más grande, móvil y extensa es una vegetación mayor probabilidad de embolia, insuficiencia cardíaca y muerte)⁴². La ecografía (eco) transesofágica (ETE) tiene mu-

TABLA 3.– Criterios de la Universidad de Duke modificados

Criterios mayores	Criterios menores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa: <ol style="list-style-type: none"> a) Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados: <ul style="list-style-type: none"> - <i>S. viridans</i> - <i>S. bovis</i> - HACEK - <i>S. aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario. b) Hemocultivos persistentemente positivos por microorganismos típicos de endocarditis: <ul style="list-style-type: none"> - Hemocultivos con más de 12 h de separación tres de tres positivos o la mayoría de cuatro o más hemocultivos separados siempre que entre el primero y el último haya al menos una hora. c) Un único hemocultivo positivo para <i>C. burnetii</i> o título de anticuerpos IgG antifase I = 1:800. 2. Evidencia de afectación endocárdica: <ol style="list-style-type: none"> a) Ecocardiografía positiva (ETE recomendado en pacientes con válvula protésica, y/o complicaciones perianulares, ETT como primera opción el resto) <ul style="list-style-type: none"> - Vegetación en la válvula, en las estructuras adyacentes, en la lesión del "jet" (chorro) y donde haya material implantado sin otra explicación anatómica - Absceso - Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica b) Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Predisposición: una cardiopatía predisponente, drogadicción por vía parenteral. 2. Fiebre ≥ 38 °C 3. Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway. 4. Fenómenos inmunitarios (manchas de Roth, nódulos de Osler, glomerulonefritis y factor reumatoide). 5. Evidencia microbiológica (hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores, excluyendo un solo hemocultivo con estafilococos coagulasa negativos y microorganismos no asociados con endocarditis infecciosa) o evidencia serológica de infección por un microorganismo que produce endocarditis infecciosa.

ETT= eco-Doppler transtorácico; ETE= eco Doppler transesofágico; *(adaptado de referencias 12 y 46)

cha mejor definición que la transtorácica (ETT) y por lo tanto mejor sensibilidad y especificidad y está indicada cuando se sospecha una EI protésica, cuando existen dudas con el eco transtorácico y la presunción clínica sigue siendo firme, para certificar la presencia de complicaciones y ante una probable endocarditis en marcapasos⁴¹. El ETE es muy útil para orientar al cirujano y es aconsejable su utilización en quirófano. De todas maneras, es importante recalcar que la utilidad diagnóstica de ambos (ETT y ETE) está disminuida cuando se los utiliza indiscriminadamente. Greaves y col. demostraron que en casi el 50% de los pacientes internados a quienes se les solicitó un ecocardiograma para descartar EI que había resultado negativo, tenían simultáneamente ausencia de 5 elementos: fenómenos embólicos o vasculíticos, historia reciente de drogadicción intravenosa, prótesis valvular, vía central y hemocultivos positivos. Es decir que, con simples criterios clínicos, su utilidad mejora sustancialmente⁴³.

Hasta la aparición de la ecocardiografía transesofágica, extraer conclusiones con respecto a la existencia o no de una endocarditis sobre la única base del ecocardiograma transtorácico era problemático. Con el ETE se avanzó sustancialmente. En tal sentido, Sochowski y Chan⁴² analizaron el curso clínico de 65 pacientes con sospecha de endocarditis en los que el eco transesofágico había resultado negativo. En 56 de los 65 se comprobó un diagnóstico alternativo. De los 9 pacientes restantes, 4 fueron tratados como una endocarditis sin un diagnós-

tico definitivo y 5 presentaron endocarditis demostrada por un eco transesofágico repetido (3 pacientes), hallazgos anatomopatológicos (1 paciente) o un curso clínico diagnóstico (1 paciente); tres de estos últimos pacientes presentaban endocarditis protésica y bacteriemia no explicada por otra causa. Lowry y col.⁴⁵ estudiaron en 93 pacientes con sospecha de endocarditis el impacto clínico del eco transesofágico y encontraron que el valor predictivo negativo resultó del 100% en válvulas nativas y del 90% en válvulas protésicas. En forma similar, el eco transesofágico puede llegar a ser de gran utilidad frente a la presencia de falsos positivos, principalmente cuando el cuadro clínico no resulta sospechoso (trombos, válvulas mixomatosas, etc.).

Teniendo en cuenta los elementos clínicos, bacteriológicos y ecocardiográficos arriba mencionados Durack y col. en la Universidad de Duke desarrollaron en 1994 a la manera de Jones para la fiebre reumática, criterios mayores y menores para el diagnóstico definitivo o posible de EI¹² (Tablas 3 y 4); posteriormente se le agregaron algunos cambios (serología para *Coxiella*, utilización de eco transesofágico en prótesis, etc)⁴⁶. En varios estudios se comprobó la eficacia diagnóstica y el valor predictivo negativo de estos criterios⁴⁵. Son especialmente útiles en los casos con hemocultivos negativos.

Complicaciones

Las complicaciones en el curso de una EI son frecuentes (40 a 70 %) ^{1-3, 8} y pueden dividirse en cardíacas y no cardíacas³⁰. Dentro de las primeras, la insuficiencia cardíaca congestiva es la más frecuente y es la causa principal de tratamiento quirúrgico y mortalidad^{1-5, 8, 9, 30} y se debe fundamentalmente a destrucción valvular (excepcionalmente puede deberse a embolia coronaria, con síndrome coronario agudo)⁴⁸; mucho menos frecuentemente puede observarse erosión de un aneurisma de uno de los senos de Valsalva con derrame pericárdico y/o taponamiento¹. Entre las complicaciones no cardíacas se encuentran las embolias (20 a 30%), 60% de las cuales se ubican en el sistema nervioso central (SNC)⁴⁹ y el resto puede ubicarse en cualquier otro lugar del árbol arterial (arteria esplénica, renal, hepática, ilíacas, etc)¹. El aneurisma micótico es una complicación rara de la EI debida a embolización de los vasa vasorum en las zonas de bifurcación arterial⁸. Pueden observarse en cualquier terreno arterial, aunque son más frecuentes en el SNC, donde su ruptura provoca una hemorragia subaracnoidea; la cineanigorrresonancia puede localizarlos, pero el patrón de oro diagnóstico sigue siendo la angiografía por contraste convencional¹. Es importante resaltar que la tasa de embolización decrece rápidamente de 13/1 000 pacientes/día durante la primera semana de tratamiento antibiótico a menos de 1.2/1 000 pacientes/día luego de

TABLA 4.- Criterios de la Universidad de Duke

1. Definitiva
A. Criterios patológicos
- Microorganismos demostrados en la vegetación por cultivo o histología o en un émbolo periférico o en un absceso intracardiaco
- Vegetación o absceso intracardiaco confirmados por histología
B. Criterios clínicos
- Dos criterios mayores
- Uno mayor y 3 menores, o
- Cinco menores
2. Posible
A. 1 criterio mayor + 1 criterio menor, o
B. 3 criterios menores
3. Rechazo o descartada
A. Diagnóstico distinto que justifique los hallazgos
B. Resolución de las manifestaciones clínicas con cuatro días o menos de tratamiento antibiótico
C. Sin evidencia histológica de endocarditis infecciosa, en cirugía o en autopsia, tras cuatro días o menos de tratamiento antibiótico

*(adaptado de referencia 12)

2 semanas de terapéutica⁵¹. El aumento de tamaño ecocardiográfico de la vegetación a pesar de la terapéutica antibiótica es predictor de embolismo⁵². La EI mitral en general es más embolígena^{50, 51}; algunos autores encontraron que el *S. viridans* es más embolizante⁵⁰, y otros el *S. aureus*⁵¹. La infección paravalvular es más frecuente en presencia de prótesis en la válvula aórtica y cuando existen gérmenes muy agresivos (*S. aureus*, Gram negativos)⁵². La insuficiencia renal puede responder a diferentes motivos (embolia renal, toxicidad antibiótica y excepcionalmente en la actualidad por glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos)¹⁻³.

La fiebre prolongada (aquella que persiste luego de 2 semanas de tratamiento antibiótico adecuado) puede deberse a una extensión paravalvular de la infección, a nueva embolización (embolismo pulmonar) o a infección nosocomial sobreagregada^{1, 3, 5}.

Tratamiento

En la terapéutica de esta enfermedad es fundamental el enfoque multidisciplinario entre los médicos clínicos, cardiólogos, infectólogos y cirujanos cardiovasculares. Un problema importante es que no existen para la toma de decisiones trabajos aleatorizados doble ciego bien diseñados y con suficiente poder estadístico. La mayoría de las conductas terapéuticas se basan en estudios observacionales y recomendaciones de expertos^{53, 54}.

Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico (o antimicótico) es primordial y los diferentes esquemas están muy bien descritos en las guías antes mencionadas^{53, 54}. Conceptualmente se deben utilizar antibióticos bactericidas, inicialmente siempre por vía intravenosa y con el paciente internado, en dosis altas (variando de acuerdo a la susceptibilidad según la concentración inhibitoria mínima) y prolongadas (4 semanas en las EI nativas y 6 semanas en las protésicas). En las EI por gérmenes menos agresivos (*S. viridans*, etc.) se pueden dar cursos de 2 semanas en total o completar las últimas 2 semanas (EI "no complicada") en el domicilio¹⁻⁵. Existen nuevos agentes antibióticos para el tratamiento de cocos positivos (linezolid, quinupristina/dalfopristina y especialmente la daptomicina)⁵⁵ que pueden llegar a ser muy útiles en este contexto, pero aún falta reunir mayor experiencia. El seguimiento de estos pacientes debe ser muy estrecho ya que además de las complicaciones propias de la enfermedad se agregan las inherentes a la toxicidad antibiótica (disminución de la depuración de creatinina, fiebre por antibióticos, rash cutáneos, etc). Un problema creciente es la aparición de cepas de *S. aureus* meticilinoresistentes que en general responden a la terapéutica con

vancomicina, aunque ya se observan cepas resistentes a éste último antibiótico^{1-5, 37}. Algo similar ocurre con el *Enterococcus*, que igualmente responde a la vancomicina⁵. Ante la presencia de un marcapasos infectado con hemocultivos positivos y ETE diagnóstico se debe extraer todo el sistema para lograr la curación definitiva; de la misma manera la mayoría de las EI protésicas precoces requieren una solución quirúrgica^{1, 5, 36}.

Tratamiento quirúrgico

La aparición de la cirugía valvular para el tratamiento de los pacientes con EI en plena actividad representa un hito en la terapéutica de esta enfermedad¹. Previamente a este concepto se intentaba finalizar el tratamiento antibiótico con el fin de "esterilizar" la válvula logrando solamente que el paciente llegara a la cirugía en condiciones pésimas. En la actualidad, entre el 20 y el 30% de los pacientes requieren cirugía en el curso de una EI^{1-5, 8, 9, 56, 57}. El principio de la cirugía es erradicar la infección mediante la escisión completa de todo el material infectado y luego proceder a la reconstitución de los tejidos^{56, 57}.

Endocarditis infecciosas izquierdas

El paciente con destrucción grave de la válvula aórtica tiene habitualmente insuficiencia cardíaca grave y requiere la mayoría de las veces cirugía de urgencia. Del mismo modo, la extensión perivalvular (absceso) requiere cirugía para su solución. Por otra parte, la infección micótica y la no controlada (más de 14 días con el tratamiento antibiótico adecuado sin respuesta y con hemocultivos positivos) son razones por las cuales se envía un paciente a reemplazo valvular^{1-5, 52, 53}. La embolización a un territorio mayor en más de una ocasión es otra indicación menos frecuente de intervención quirúrgica^{1, 52, 53}. La presencia de determinados gérmenes debe alertar al médico con respecto al fracaso del tratamiento médico aislado; estos son *P. aeruginosa*, *Brucella spp*, *Coxiella burnetii*, *Candida spp* y otros hongos¹. El *S. aureus* en una EI protésica también debe inducir un tratamiento quirúrgico precoz^{36, 37}. Las opciones protésicas en las EI aórticas son variadas y dependen de la edad del paciente y del compromiso hemodinámico: válvula mecánica (pacientes jóvenes), válvula biológica (pacientes añosos), homoinjerto (paciente joven por encima de los 30 años) y cirugía de Ross (paciente sin mayor compromiso hemodinámico)^{58, 59}. Si existe disponibilidad de homoinjertos criopreservados son una opción atractiva debido a la resistencia a la infección, la ausencia de anticoagulación y la posibilidad de reconstrucción debido a la valva mayor de la mitral que llevan adosadas⁵⁹.

En general, la EI mitral se tolera mejor que la aórtica, aunque la ruptura de cuerdas tendinosas que puede provocar la enfermedad puede llevar a insuficiencia cardíaca

ca aguda grave y requiere reemplazo valvular o idealmente plástica mitral que posee muy buenos resultados a largo plazo con poca tasa de recurrencia o reoperación⁶⁰. El absceso es mucho menos frecuente y se aplican los mismos criterios que en las EI aórticas con respecto a la embolización, la EI micótica y la infección no controlada.

La decisión de realizar un reemplazo valvular en un paciente con EI en actividad, es en muchos casos muy difícil. La mortalidad quirúrgica en este contexto es significativamente más elevada (8-16%)⁵ que cuando el paciente se encuentra sin la infección y los datos que existen provienen de estudios retrospectivos con sustitutos estadísticos ("score de propensión", etc.) que arrojan resultados contradictorios: Vikram et al⁶¹, Wang et al⁶² y Aksoy et al⁶³ encontraron que la cirugía precoz disminuye la mortalidad a 6 meses de los pacientes con EI izquierda, mientras que un reciente estudio de la Clínica Mayo de EE.UU. no solamente no encontró este beneficio, sino que observaron mayor mortalidad⁶⁴. Estos resultados tan disímiles de estudios observacionales retrospectivos hablan a las claras de la necesidad de estudios prospectivos bien diseñados y controlados en este tema.

Endocarditis infecciosas derechas

La mayoría de los pacientes con EI derecha pueden ser tratados con éxito con tratamiento médico solamente. En los casos en los cuales se debe efectuar cirugía (infección no controlada, insuficiencia cardíaca derecha con insuficiencia tricuspídea refractaria al tratamiento) se intenta 1) debridar el área infectada o vegetectomía; 2) siempre que sea posible efectuar plástica valvular evitando material protésico y 3) si es inevitable el reemplazo valvular, algunos autores prefieren utilizar válvulas biológicas⁶⁵.

Tratamiento anticoagulante y antiagregante

El tratamiento anticoagulante no previene las embolias y solamente está indicado en los pacientes con válvulas mecánicas. Existen datos que indican que en la EI protésica por *S. aureus* puede aumentar el riesgo hemorrágico y habría que suspenderlo⁶⁶. La aspirina no previene la embolización⁶⁷.

Profilaxis

Es un aspecto controvertido, ya que no existen estudios prospectivos aleatorizados con placebo que demuestren la eficacia de la profilaxis antibiótica. Hay que tener en cuenta el riesgo de contraer la infección de acuerdo a la valvulopatía, a la frecuencia de bacteriemia del procedimiento y compararlos con el riesgo de los efectos adversos de los antibióticos. Al respecto se publicó muy re-

cientemente la opinión de expertos que en forma resumida recomienda profilaxis únicamente para los procedimientos dentarios que impliquen la manipulación de tejido gingival o de la región dental periapical, o perforación de la mucosa oral solamente en los pacientes con el riesgo más alto (válvula protésica, endocarditis previa y enfermedades congénitas)⁶⁸. En estas situaciones se indica una única dosis oral de 2 gramos de amoxicilina 30 a 60 minutos antes del procedimiento y en los pacientes con alergia a la penicilina clindamicina, 600 mg.

No se recomienda profilaxis en los procedimientos genitourinarios o del tracto gastrointestinal.

Pronóstico

A pesar de los adelantos en antibioticoterapia, métodos diagnósticos y cirugía, la EI sigue siendo una enfermedad grave, con una mortalidad que oscila entre el 20 y el 30% en los mejores centros^{1-5, 8, 9, 24, 30}. El pronóstico depende de varios factores: la EI izquierda y las EI múltiples^{5,13}, las EI protésicas^{13, 30, 36}; las EI por gérmenes más virulentos (*S. aureus*, Gram negativos, hongos); las EI con hemocultivos negativos³⁰ y las EI nosocomiales¹⁴ tienen mayor mortalidad.

Perspectivas

En una enfermedad con la alta morbimortalidad que presenta la EI, es imperiosa la necesidad de estudios clínicos controlados para conocer la estrategia terapéutica más adecuada. Estos estudios deberían incluir agentes terapéuticos nuevos, estrategias de decisiones terapéuticas que reduzcan eventos adversos (por ejemplo embolización al SNC, etc.) y momento quirúrgico óptimo. Todos estos esfuerzos están destinados a disminuir la aún elevada morbimortalidad de esta entidad.

Bibliografía

1. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
2. Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49.
3. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 879-85.
4. Beynon RP, Bahl VK, Prendergast D. Infective endocarditis. *BMJ* 2006; 333: 334-9.
5. Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans WE. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 5-12.
6. Mordeglia F. Evolución y pronóstico actuales de la endocarditis infecciosa. *Medicina (Buenos Aires)* 1969; 29: 394-402.
7. Elijovich F, Agrest A, Castagnino H. Experiencia sobre 50 casos de endocarditis bacteriana. *Medicina (Buenos Aires)* 1973; 33:1-25.
8. Casabé JH, Pellegrini CD, Hershson AR, et al. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Resultados

- Generales. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Supl V): 9-19.
9. Ferreiros ER, Nacinovich F, Casabé JH, et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: A national survey. The Endocarditis Infecciosa en la Republica Argentina-2 (EIRA 2) Study. *Am Heart J* 2006; 151: 545-52.
 10. Suárez L. Endocarditis infecciosa en válvula nativa. En: Casabé JH, Suárez L, Torino A. Las Formas Actuales de la Endocarditis Infecciosa. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000, p 69-87.
 11. Nunley DL, Perlman PE. Endocarditis – changing trends in epidemiology, clinical and microbiologic spectrum. *Postgrad Med* 1993; 93: 235-38, 241-44, 247.
 12. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
 13. Mouly S, Ruimy R, Launay O, et al. The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect* 2002; 45: 246-56.
 14. Ben Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Ingra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: Should the definition be broadened? *Clin Infect Dis* 2004; 38: 843-50.
 15. Haddad SH, Arabi YM, Memish ZA, Al Shimemeri AA. Nosocomial infective endocarditis in critically ill patients: a report of three cases and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2004; 8: 210-6.
 16. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
 17. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 324-39.
 18. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: a review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 90-102.
 19. De Wouters LM, Furnari R, Pandullo F, Maxit MJ. Endocarditis bacteriana en pacientes mayores de 60 años. *Medicina (Buenos Aires)* 1991; 51: 33-40.
 20. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 374-9.
 21. Varini SD, Ramos MS, Romorini A, et al. Endocarditis infecciosa en pacientes drogadictos endovenosos. Presentación clínica y evolución intrahospitalaria. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64: 27-32.
 22. Miró JM, del Río A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 273-95.
 23. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, et al. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; 185: 1761-6.
 24. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, et al. Infective endocarditis—a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 298-307.
 25. Duval X, Alla F, Lecompte TD, et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007; 28: 59-64.
 26. Kourany MS, Miro JM, Moreno A, et al. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Scandi J of Infect Dis* 2006; 38: 613-19.
 27. Doulton T, Sabharwal N, Cairns HS, et al. Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old. *Kidney Int* 2003; 64: 720-7.
 28. Garg N, Kandpal B, Garg N, et al. Characteristics of infective endocarditis in a developing country-clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992-2001. *Int J Cardiol* 2005; 98: 253-60.
 29. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2132-7.
 30. Casabe JH, Deschle H, Cortes C, et al. Predictors of hospital mortality in 186 cases of active infective endocarditis treated in a tertiary medical center (1992-2001). *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 578-85.
 31. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 177-207.
 32. Miller BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 353-65.
 33. Breikopf C, Hammel D, Scheld HH, et al. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 2005; 111: 1415-21.
 34. Millar BC, Moore JE, Mallon P, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis: a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 673-80.
 35. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90-4.
 36. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; 297: 1354-61.
 37. Ferreiros ER, Casabé JH, Nacinovich F, et al. Endocarditis infecciosa por *S. aureus* en la Argentina: EIRA 2. *Rev Argent Cardiol* 2006; 74: 35-42.
 38. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infective endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 16-20.
 39. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, et al. An analysis of 110 serious enterococcal infections: epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 191-200.
 40. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 162-73.
 41. Torino A, Guevara E, Bustamante Labarta M. Eco-cardiografía en la endocarditis infecciosa: Eje del diagnóstico y enfoque terapéutico. En: Casabe JH, Suarez LD, Torino A, editores. Las formas actuales de la endocarditis infecciosa. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000. p 47-61.
 42. Casabé JH. ¿Las vegetaciones valvulares en una endocarditis infecciosa siempre son indicación de conducta quirúrgica? *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 608-10.
 43. Greaves K, Mou D, Patel A, et al. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003; 89: 273-5.
 44. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 216-21.
 45. Lowry RW, Zoghbi WA, Baker WB, et al. Clinical impact of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1089-91.
 46. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8.

47. Casabé JH, Hershson A, Pellegrini C, Argüello E, Varini S. Diagnóstico de endocarditis infecciosa: comparación de dos clasificaciones. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64: 57-63.
48. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA. Acute coronary syndrome in infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 24-31.
49. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1155-61.
50. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635-40.
51. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489-95.
52. Deschle HA, Bustamante Labarta M, Guevara E. Absceso anular por endocarditis infecciosa. Predictores clínicos y evolución intrahospitalaria. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 359-64.
53. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis: executive summary. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-76.
54. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 394-433.
55. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65.
56. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines: indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 453-75.
57. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1737-41.
58. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opinion in Cardiol* 2007; 22: 77-83.
59. Favaloro RR, Casabé JH, Stutzbach P, et al. Homoinjertos y autoinjertos en la endocarditis infecciosa aórtica en actividad: resultados inmediatos y a mediano plazo. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 555-60.
60. Zegdi R, Debièche M, Latrémouille C. Long-Term Results of Mitral Valve Repair in Active Endocarditis. *Circulation* 2005; 111: 2532-6.
61. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, et al. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native endocarditis. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 3207-14.
62. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: A propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005; 150: 1086-91.
63. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A. Early surgery in patients with infective endocarditis: A propensity score analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 364-72.
64. Tleyjeh IM, Hassan M.K. Ghomrawi MPH, et al. The Impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007; 115: 1721-8.
65. Musci M, Siniawski H, Pasic M, et al. Surgical treatment of right-sided infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 118-25.
66. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 473-5.
67. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 775-80.
68. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines From the American Heart Association. A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. En: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/CIRCULATION-HA.106.183095v1>; cons. 20/06/07.

Y es que la sugestibilidad exquisita del hombre se ha satisfecho siempre con mitos y ficciones, vanos y engañosos considerados en sí mismos, pero a menudo punto de partida de prodigiosos descubrimientos, y siempre confortadores de nuestro ingénilo optimismo.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)