

## Características clínicas y evolución de la endocarditis infecciosa recurrente en no drogadictos

Marcos Rodríguez, Manuel Anguita, Juan C. Castillo, Francisco Torres<sup>a</sup>, Juan R. Siles, Dolores Mesa, Manuel Franco, Javier García-Alegría<sup>a</sup>, Manuel Concha y Federico Vallés

Servicios de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Hospital Reina Sofía de Córdoba.

<sup>a</sup>Unidad de Cardiología y Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Costa del Sol. Málaga.

**Introducción y objetivos.** La recurrencia de enfermedad se presenta en una considerable proporción de enfermos con endocarditis infecciosa, pudiendo tratarse de un factor que aumente el número de complicaciones. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar si existen características diferenciales entre los episodios únicos y los repetidos de endocarditis, así como estudiar cuál es la evolución y el pronóstico de la endocarditis recurrente en nuestro medio.

**Pacientes y método.** Revisamos de forma prospectiva nuestra serie de 13 episodios de recurrencia de endocarditis entre un total de 196 casos en pacientes no adictos a drogas por vía intravenosa diagnosticados de endocarditis infecciosa en nuestros centros entre 1987 y 2000.

**Resultados.** No encontramos diferencias significativas entre los pacientes con endocarditis recurrente y aquellos con un primer episodio de enfermedad en cuanto a la edad de presentación, el sexo, la válvula afectada o el germen causal. Sí encontramos una mayor frecuencia de pacientes portadores de prótesis valvular en las endocarditis recurrentes (86% vs 27%;  $p < 0,001$ ). Tampoco encontramos diferencias en cuanto a la incidencia de complicaciones ni en la necesidad de cirugía precoz.

La mortalidad global alcanzó un 53% en los casos de recurrencia, en comparación con el 27% de los primeros episodios ( $p < 0,05$ ). Las diferencias no alcanzaban significación estadística si se consideraban por separado la mortalidad precoz y la tardía.

**Conclusiones.** La endocarditis recurrente supone el 7% de casos de nuestra serie. Sus características son similares a las de los primeros episodios, con excepción de una mayor frecuencia de endocarditis protésica y una mortalidad global mayor.

**Palabras clave:** Endocarditis. Pronóstico.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1075-1080)

### Clinical Characteristics and Evolution of Recurrent Infectious Endocarditis in non Drug Addicts

**Introduction and objectives.** Recurrence of infection is observed in a high proportion of patients who have had infective endocarditis in the past. The aim of our study was to evaluate the possible differences between the first and the recurrent episodes of endocarditis, as well as to assess the outcome and prognosis of patients with recurrent endocarditis.

**Patients and method.** We reviewed a series of 13 episodes of recurrent endocarditis from among 196 cases of infective endocarditis involving non-drug-addict patients in two hospitals from 1987 to 2000.

**Results.** There were no differences between recurrent and first episodes of endocarditis according to age, sex, heart valve involved or causal microorganisms. Prosthetic valve endocarditis was more common in patients with recurrent endocarditis (86% versus 27%;  $p < 0.001$ ). Although there were no differences in the rate of complications or early surgery, overall mortality was significantly higher in patients with recurrent endocarditis (53% versus 27%;  $p < 0.05$ ). When early and late mortality were analysed separately, the differences did not achieve significance.

**Conclusions.** Recurrent endocarditis was frequent in our series (7% of all cases). The features were similar to those of the first episode except for a higher rate of prosthetic valve endocarditis and a higher overall mortality.

**Key words:** Endocarditis. Prognosis.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1075-1080)

Correspondencia: Dr. M. Rodríguez Esteban.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004. Córdoba.  
Correo electrónico: tezam@eresmas.com

Recibido el 6 de noviembre del 2000.

Aceptado para su publicación el 8 de marzo del 2001.

### INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones que pueden aparecer en la evolución de la endocarditis infecciosa (EI) es la recurrencia de la enfermedad. La probabilidad de que esto ocurra es alta, entre un 2 y un 12% según diferentes series<sup>1-10</sup>, situándose la densidad de incidencia de casos recurrentes entre 0,3 y 2,5/100 pacientes-año<sup>9</sup>.

**ABREVIATURAS**

EI: endocarditis recurrente.  
 NS: diferencias no significativas.  
 ADVP: adictos a drogas por vía parenteral.

De hecho, se considera que los supervivientes del primer episodio constituyen un nuevo y amplio grupo de riesgo para la aparición de nuevos episodios<sup>1,2</sup>, con una mortalidad global en torno al 30%<sup>7,8</sup>.

Entre enero de 1987 y marzo del 2000 se diagnosticaron 13 casos de endocarditis recurrente en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral (no ADVP) en nuestros centros siguiendo los criterios de Von Reyn<sup>11</sup> y Durack<sup>12</sup>. Hemos revisado esta serie con el objetivo de investigar qué variables pueden estar relacionadas con la aparición de nuevos episodios de endocarditis y cuáles son las características clínicas y la evolución de los mismos en nuestro medio.

Un mejor conocimiento de estos acontecimientos puede verse reflejado en una profilaxis y un tratamiento más adecuados.

**PACIENTES Y MÉTODO**

Nuestra serie incluye 196 casos de EI en 182 pacientes no ADVP conocidos, diagnosticados de forma consecutiva en los Hospitales Reina Sofía de Córdoba y Costa del Sol de Málaga desde enero de 1987 hasta marzo del 2000. Para ello se emplearon los criterios diagnósticos propuestos por Von Reyn hasta 1994, y los propuestos por Durack desde entonces. Los criterios de rechazo fueron: *a)* un firme diagnóstico alternativo que explicara la enfermedad; *b)* resolución del síndrome con antibioterapia durante 4 días o menos, y *c)* ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia después de efectuar un régimen de antibioterapia durante 4 días o menos.

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, cardiopatía previa predisponente, microorganismo causal, posible puerta de entrada del mismo, localización de la infección, complicaciones cardíacas y extracardíacas, tratamiento recibido, necesidad de cirugía, mortalidad precoz y tardía y tiempo entre el primer episodio y siguientes.

En la mayoría de los casos se extrajeron 3 muestras de sangre para hemocultivos en el momento del ingreso del paciente y antes de comenzar la antibioterapia. Si los hemocultivos eran negativos o existía sospecha clínica se realizaba serología para *Brucella*, *Coxiella* o *Chlamydia*.

El tratamiento antibiótico comenzaba empíricamente según las recomendaciones de cada momento y se modificaba con posterioridad según el antibiograma si era necesario. La duración del mismo osciló entre las 4

y 6 semanas según el germen responsable. La cirugía se indicaba en caso de regurgitación valvular significativa con sobrecarga ventricular, dos o más embolismos sistémicos mayores, aparición de complicaciones mecánicas severas como rotura de cuerdas mitrales, presencia de abscesos, persistencia de sepsis a pesar de tratamiento médico correcto, endocarditis protésica precoz o sobre cable de marcapasos, cuando la virulencia del germen hacía insuficiente el tratamiento antibiótico (hongos, *Coxiella* y *Brucella*) o cuando una cardiopatía de base necesitaba corrección quirúrgica. La cirugía se consideró urgente cuando existía compromiso de la vida del paciente y se realizaba en las primeras 24 h de establecerse su indicación, y electiva cuando podía demorarse más de 24 h.

El seguimiento, llevado a cabo en todos los pacientes en el momento del alta, consistía en una revisión clínica y ecocardiográfica. Se realizaron hemocultivos al mes y a los 2 meses después de concluido el tratamiento hospitalario y si éstos eran negativos se consideraba curada la enfermedad. Todos los pacientes fueron seguidos de forma prospectiva tras el alta hospitalaria en nuestra consulta, con un tiempo de seguimiento medio de 52 ± 49 meses. Los pacientes fueron revisados como mínimo una vez al año, o con más frecuencia cuando la situación clínica lo aconsejaba. Se realizó un ecocardiograma-Doppler al menos una vez al año. Todos los pacientes fueron sometidos a una revisión dental por su odontólogo bajo profilaxis antibiótica.

Se consideró endocarditis protésica precoz a aquel episodio de infección que asentaba sobre una válvula protésica implantada dentro del año previo al inicio de la enfermedad. Las infecciones que asentaran más tarde sobre estos dispositivos se considerarían episodios de endocarditis protésica tardía.

La mortalidad precoz fue definida como la proporción de muertes ocurridas durante el ingreso hospitalario, y la mortalidad tardía como la proporción de muertes tras dicho período.

La recurrencia de enfermedad fue definida como un nuevo episodio de endocarditis infecciosa producido por un germen diferente o por el mismo que originó el episodio inicial después de 2 meses de la finalización del tratamiento antibiótico. La presencia de hemocultivos positivos por el mismo germen en los primeros 2 meses posteriores al alta hospitalaria fue denominada recaída de enfermedad. No se consideró recurrencia la repetición de episodios de endocarditis por fiebre Q en pacientes cuyo primer episodio fue causado por *Coxiella burnetii*, ya que se consideró que se trataba de recaída de la misma enfermedad.

**Análisis estadístico**

Se expresan las variables cualitativas en forma de porcentaje y las cuantitativas en forma de media ± desviación estándar.

TABLA 1. Características generales del primer y segundo episodios de endocarditis en los casos de recurrencia en nuestra serie

Caso	Germen episodio inicial	Germen recurrencia	Tiempo*	Localización inicial	Localización recurrencia	Cir. Ini.	Cir. Rec.
1	<i>S. viridans</i>	<i>S. aureus</i>	12	Aórtica	Aórtica	No	Sí
2	<i>S. viridans</i>	<i>S. aureus</i>	18	Aórtica	Mitral	No	Sí
3	<i>S. viridans</i>	<i>S. epidermidis</i>	4	Mitral	Mitral	Sí	Sí
4	<i>E. faecalis</i>	<i>S. epidermidis</i>	10	Mitral	Mitral	Sí	Sí
5	<i>S. aureus</i>	<i>S. viridans</i>	20	Mitral	Mitral	No	No
6	<i>S. viridans</i>	<i>S. epidermidis</i>	6	Mitral	Mitral	Sí	Sí
7	<i>E. faecalis</i>	<i>S. viridans</i>	19	Aórtica	Aórtica	No	No
8	<i>S. aureus</i>	<i>S. viridans</i>	26	Mitral	Mitral	Sí	No
9	<i>S. viridans</i>	<i>S. epidermidis</i>	8	Mitral	Mitral	Sí	Sí
10	Difteroide	<i>S. viridans</i>	60	Mitral	Mitral	No	No
11	<i>S. aureus</i>	<i>S. viridans</i>	31	Tricúspide	Tricúspide	Sí	No
12	Difteroide	<i>S. viridans</i>	28	Mitral	Aórtica	No	No
13	<i>C. burnetii</i>	<i>E. faecalis</i>	24	Aórtica	Aórtica	Sí	Sí

\*Tiempo: tiempo entre episodios (meses); Cir. Ini.: cirugía en el episodio inicial. Cir. Rec.: cirugía en la recurrencia.

El test exacto de Fisher o el de la  $\chi^2$  fueron usados para analizar las diferencias en las variables cualitativas. Para las cuantitativas se usó el test de la t de Student para datos no apareados.

El estudio de supervivencia a largo plazo se realizó mediante el test de Kaplan-Meier.

Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Entre enero de 1987 y marzo del 2000 se diagnosticaron 13 casos de recurrencia tras un seguimiento medio de  $52 \pm 49$  meses tras el primer episodio de endocarditis en pacientes no ADVP (182 pacientes). La tasa de recurrencia fue, pues, en nuestra experiencia del 7%.

### Características generales

La edad media de los pacientes con recurrencia fue de  $46 \pm 15$  años y el 69% eran varones. En la tabla 1 se expresan la localización de la infección, el microorganismo causal, tiempo entre los episodios y la necesidad de cirugía en el episodio inicial y en la recurrencia. La válvula mitral fue el asiento de la infección en 8 casos (61%), la aórtica en cuatro (31%) y la válvula tricúspide en el caso restante (8%). Los mismos porcentajes se dieron para la localización en el primer episodio (tabla 1); los 2 episodios ocurrieron sobre la misma válvula en once de los 13 pacientes y sólo en dos el segundo episodio afectó a una válvula distinta a la inicial (casos 2 y 12; tabla 1). En estos dos enfermos se trató de una endocarditis nativa en ambos episodios. El tiempo medio entre los 2 episodios fue de  $24 \pm 9$  meses (4-60 meses). Los gérmenes responsables en ambos episodios fueron distintos en los 13 casos (tabla 1). Fueron endocarditis protésicas once de los 13 casos de recurrencia (85%) (tabla 2). De estos 11 ca-

sos, en cinco la prótesis afectada por la infección en el episodio de recurrencia se había implantado durante el primer episodio de endocarditis para su tratamiento (los 4 casos debidos a *S. epidermidis* y un caso debido a *S. aureus*: casos 1, 3, 4, 6 y 9; tabla 1), mientras que en los otros cuatro restantes la endocarditis inicial ya fue una endocarditis protésica en pacientes previamente portadores de una prótesis valvular. En los 5 casos primeramente citados, la endocarditis protésica fue precoz, dentro del primer año tras el primer episodio (tabla 1).

### Comparación entre las endocarditis recurrentes y los primeros episodios

En la tabla 2 se exponen las características comparativas de las recurrencias y de los primeros episodios, sin que se encontraran diferencias significativas en relación con la edad, el sexo, la localización o el tipo de germen. La mayoría de las recurrencias fueron endocarditis protésicas (85%), por sólo un 51% de los primeros episodios ( $p < 0,001$ ).

Los resultados de la comparación entre las características de los episodios iniciales entre los pacientes con recurrencia posterior y aquellos que no presentaron recurrencia se exponen en la tabla 3. Ninguno de los datos analizados se asoció a un mayor riesgo de recurrencia. Sólo la localización mitral fue algo más frecuente en los episodios iniciales de los pacientes con recurrencia ( $p < 0,05$ ; tabla 3).

### Puerta de entrada

La puerta de entrada fue probablemente dental en una de las 13 recurrencias, aunque el odontólogo había hecho un profilaxis antibiótica adecuada durante la manipulación (caso 7, producido por *S. viridans*; tabla 1). En 5 pacientes existía el antecedente en los 12 meses pre-

**TABLA 2. Características generales de los pacientes con endocarditis infecciosa (EI) recurrente comparadas con las de los primeros episodios de endocarditis en nuestra serie**

Variable	EI recurrente (n = 13)	Primer episodio de EI (n = 181)	p
Edad (años)	46 ± 15	48 ± 20	NS
Sexo (V)	9 (69%)	118 (65%)	NS
Localización			
Mitral	8 (61%)	72 (40%)	NS
Aórtica	4 (31%)	76 (42%)	NS
Otras	1 (8%)	32 (18%)	NS
Germen			
Estafilococo	6 (46%)	67 (37%)	NS
Estreptococo	7 (54%)	60 (33%)	NS
Otros	0	54 (30%)	NS
Prótesis valvular	11 (85%)	51 (28%)	< 0,001

NS: no significativo; V: varones.

**TABLA 3. Características comparativas en el episodio inicial de endocarditis entre los pacientes que después presentaron recurrencia y los que no la presentaron**

	Endocarditis recurrente (primer episodio) n = 13	No recurrencia n = 168	p
Edad	44 ± 15	47 ± 20	NS
Sexo (V)	9 (69%)	109 (65%)	NS
Localización			< 0,05
Mitral	8 (61%)	64 (38%)	
Aórtica	4 (31%)	72 (43%)	
Otras	1 (8%)	31 (19%)	
Germen			NS
Estreptococo	7 (54%)	53 (31%)	
Estafilococo	3 (23%)	64 (39%)	
Otros	3 (23%)	51 (30%)	
EISP	5 (38%)	46 (27%)	NS
Evolución de los síntomas (días)	28 ± 15	30 ± 15	NS
Abscesos perivalvulares (Eco)	1 (7%)	10 (6%)	NS
Vegetación (Eco)	13 (100%)	166 (99%)	NS
Tamaño de la verruga (mm)	11 ± 3	11 ± 4	NS
Respuesta ATB-fiebre	11 (84%)	144 (85%)	NS
Cirugía precoz	6 (54%)	84 (50%)	NS

V: varones; NS: no significativo; EISP: endocarditis sobre prótesis; Eco: visualización por ecocardiografía; Respuesta ATB-fiebre: número de enfermos con respuesta de la fiebre al tratamiento antibiótico.

vios de una implantación de prótesis valvular por una endocarditis nativa. En los otros 7 casos no se identificó ningún posible origen de la recurrencia.

### Morbimortalidad y pronóstico

La tasa de complicaciones graves fue del 85% (once de los 13 casos), en su mayoría cardíacas, como se recoge en la tabla 4. Durante la fase activa de la enfer-

**TABLA 4. Complicaciones en los casos de endocarditis infecciosa recurrente en nuestra serie**

Complicaciones	Casos (%)
Insuficiencia cardíaca	4 (31)
Disfunción válvula protésica	6 (46)
Cerebrales	3 (23)
Embolismo periférico	2 (15)
Aneurismas micóticos	1 (7)
Insuficiencia renal	1 (7)

medad fueron intervenidos siete de los 13 pacientes (54%) (tabla 1), una tasa similar a la de los primeros episodios (50%).

La mortalidad precoz, durante la fase activa, de las EI recurrentes fue del 30% (4 casos), mortalidad superior, aunque sin alcanzar significación estadística, a la de los primeros episodios (tabla 5). De las 4 muertes, dos ocurrieron en 2 pacientes con EI protésica precoz por *S. epidermidis* debida a insuficiencia cardíaca postoperatoria, una en un caso de EI protésica precoz por *S. aureus* debido a shock séptico y la restante fue debida a un accidente cerebrovascular en una endocarditis protésica causada por *S. viridans*. Las causas de muerte no difirieron de las ocurridas en el resto de la serie.

Otros 2 pacientes fallecieron tras el alta hospitalaria, en un caso por muerte súbita y en otro por una bronconeumonía, a los 2 y 3 años de la endocarditis (casos 7 y 11). Cuando se suman las mortalidades precoz y tardía, la mortalidad total fue significativamente superior para las EI recurrentes (45 frente a 26%;  $p < 0,05$ ) (tabla 5).

### DISCUSIÓN

Hemos pretendido estudiar en el presente trabajo un tema poco representado en la bibliografía, la endocarditis recurrente. De hecho, tras revisar la bibliografía, éste es el primer trabajo concreto realizado al respecto en nuestro medio del que tenemos constancia.

La probabilidad de presentación de nuevos episodios en enfermos que han sufrido endocarditis infecciosa pone de manifiesto notables diferencias según las series revisadas, variando entre el 2% de la serie de Schultz<sup>6</sup> y el 12% global de la serie de Van der Meer<sup>1</sup>. Es evidente que gran parte de esta variabilidad se debe probablemente a la heterogeneidad de los grupos estudiados. Hay que tener en cuenta que no incluimos a los adictos a drogas por vía parenteral, pero consideramos tanto a los casos de endocarditis sobre válvula nativa como a las infecciones protésicas. Además, los períodos históricos estudiados y el tiempo de seguimiento son diferentes. Así, en la serie de Van der Meer, que recoge pacientes diagnosticados de endocarditis en Holanda entre 1986 y 1988, el porcentaje

TABLA 5. Mortalidad a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa (EI) en nuestra serie

Mortalidad	EI recurrente (n = 13)	Primer episodio (n = 181)	p
Precoz	4 (30%)	33 (18%)	NS
Tardía	2 (15%)	14 (8%)	NS
Global	6 (45%)	47 (26%)	< 0,05

NS: no significativo.

de endocarditis recurrentes se reducía al 7,5% (24 entre 318 casos) si no se consideraban los ADVP conocidos, cifra que se acerca al 8% de nuestra serie. En la serie española de Tornos et al de endocarditis sobre válvulas nativas de pacientes no drogadictos, la proporción fue del 4,5%<sup>2</sup>, mientras que en la serie de endocarditis protésica tardía la proporción fue de tres entre 44 pacientes supervivientes al episodio inicial, pero todos eran drogadictos<sup>5</sup>.

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes con recurrencia (46 ± 15 años) se encuentra en relación con la edad media en el primer episodio y el tiempo transcurrido entre ambos (4-60 meses) y no difiere mucho de la revisión de EI recurrentes de Delahaye (44 ± 18 años)<sup>7</sup>, que también encontró una mayor incidencia en varones que en mujeres.

La afección valvular estuvo distribuida de manera similar entre los primeros y siguientes episodios, como describe Baddour<sup>8</sup> en su revisión de 281 casos encontrados en la bibliografía. Lo mismo ocurre con los gérmenes causales, estafilococos y estreptococos en su gran mayoría. En ningún caso se repitió el mismo germen causal. No hemos incluido 2 episodios de una segunda endocarditis en pacientes con endocarditis previa por fiebre Q, ya que es conocida la tendencia a la cronicidad de esta enfermedad<sup>13</sup>, por lo que puede que no se trataran en realidad de auténticas recurrencias, sino de recaídas de la misma enfermedad aunque aparecieran después de los primeros 2 meses tras el episodio inicial. Uno de estos pacientes sufrió otro episodio de endocarditis por enterococo, incluido en nuestra serie.

Cuando pretendimos estudiar si había algún factor que se pudiera asociar a un mayor riesgo de recurrencia de endocarditis, no encontramos ninguna diferencia entre los casos iniciales de los pacientes que después desarrollaron recurrencias y los que no (tabla 3). La edad, sexo, germen causal, tiempo de evolución de los síntomas, hallazgos ecocardiográficos (vegetación, abscesos perianulares), control de la fiebre con antibióticos y tasa de cirugía precoz fueron similares en ambos grupos. Sólo la localización mitral fue algo mayor en el grupo de recurrencia, aunque sin capacidad discriminadora.

Parece, pues, al menos con nuestra experiencia, que no puede identificarse un perfil de riesgo para el desarrollo posterior de una endocarditis recurrente. Desta-

ca en nuestra serie que once de los 13 casos fueron endocarditis protésicas (85% del total). De esos 11 casos, en 5 pacientes se trataba de una EI protésica precoz desarrollada antes de los 12 meses de la implantación de una prótesis valvular para el primer episodio de endocarditis. Estos 5 casos no se acumularon en ningún período concreto ni en un hospital solamente, sino que aparecieron de forma dispersa a lo largo de todo el período estudiado, por lo que no pueden relacionarse con ningún problema epidémico. Los gérmenes fueron los habituales en este tipo de endocarditis (tabla 1). El resto de los casos de EI protésica, debidos mayoritariamente a *S. viridans*, fueron endocarditis protésicas tardías; sólo en un caso existía un antecedente de manipulación dental previa, aunque realizada bajo una correcta profilaxis antibiótica. Debemos señalar que *S. viridans* es el germen más frecuente en la EI protésica tardías en la mayoría de las series<sup>2,9</sup>.

La mortalidad global en nuestra serie fue alta, del 45%, en contraste con otras series en las que se sitúa en torno al 30%<sup>7,8</sup>. Esto y el elevado número de complicaciones probablemente se debe al alto porcentaje de EI protésicas, sobre todo precoces, entre las recurrencias, con las implicaciones adversas que supone en nuestro medio<sup>14</sup>.

En conclusión, la tasa de endocarditis recurrente en nuestra experiencia de 12 años de seguimiento se sitúa en el 7% del total de casos. Sus características son similares a las de los primeros episodios de endocarditis, sin que pueda identificarse un perfil de riesgo para su desarrollo posterior. Son con frecuencia endocarditis protésicas, casi en la mitad de los casos afectan a pacientes con cirugía previa por el primer episodio de endocarditis, y esta circunstancia puede condicionar su mayor mortalidad respecto a los primeros episodios y respecto a otras series.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Meer J, Thompson J, Valkenburg H, Michel M. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. Arch Intern Med 1992; 152: 1863-1868.
2. Tornos M, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B et al. Long-Term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. Ann Intern Med 1992; 117: 567-572.
3. Netzer R, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. Heart 2000; 84: 25-30.
4. Sandre R, Shafraan S. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. Clin Infect Dis 1996; 22: 276-286.
5. Tornos M, Almirante B, Olona M, Permanyer G, González T, Carballo J et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. Clin Infect Dis 1997; 24: 381-386.
6. Schulz R, Werner GS, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W et al. Clinical outcome and echocardiographic fin-

- dings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990s. *Eur Heart J* 1996; 17: 281-288.
7. Delahaye J, Beuchot T, Delahaye F, Durand de Gevigney G, Etienne J et al. Les endocardites infectieuses recidivantes. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989; 82: 543-549.
  8. Baddour L. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 1163-1170.
  9. Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G, Barjhoux C, Marquati V, Saradarian W et al. The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Supl B): 48-53.
  10. Calderwood S, Swinski L, Karchmer A, Waternaux C, Buckley M. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 776-783.
  11. Von Reyn C, Levy B, Arbeit R, Friedland G, Crumpacker C. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-517.
  12. Durack D, Lukes A, Bright D, and the Duke Endocarditis service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
  13. Anguita M, Ciudad M, Gallardo A, Torres F, Giménez D, Arizón J et al. Endocarditis infecciosa por Fiebre Q. Descripción de 4 nuevos casos. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 506-508.
  14. Castillo J, Anguita M, Ramírez A, Siles J, Torres F, Mesa D et al. Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis sobre prótesis en pacientes no drogadictos. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 625-631.