Controversias en endocarditis infecciosas

R. DE LA FUENTE CID, R. LÓPEZ RODRÍGUEZ, M. J. FERREIRO REGUEIRO,
F. L. LADO LADO

Servicio de Medicina Interna. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

CONTROVERSIES IN INFECTIVE ENDOCARDITIS

RESUMEN

La endocarditis infecciosa se define como la infección de la superficie interna del corazón que afecta principalmente a las válvulas cardíacas aunque también lo puede hacer a los septos, las cuerdas tendinosas o el endocardio mural. Se ha producido una gran controversia entorno a la etiología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. En este sentido, existen criterios básicos que definen a la endocarditis infecciosa; sin embargo aparecen situaciones particulares en las que resulta imprescindible un estudio minucioso, haciendo especial referencia a los agentes etiológicos y más concretamente a la endocarditis fúngica.

PALABRAS CLAVE: Anticoagulación. Endocarditis infecciosa. Endocarditis fúngica. Hemocultivos. Tratamiento.

ABSTRACT

The infective endocarditis is defined mainly as the infection of the internal surface of the heart, affecting to the cardiac valves although it can also do it to the septos, the tendinous cords or endocardio mural. Around the origin, the diagnosis and the treatment of the disease, a considerable controversy has taken place. In this sense, basic criteria exist that they define to the infective endocarditis; however, particular situations are appraised in which the meticulous study is essential from the patient, doing special reference to the origin agents and, more in particular, to the fungal endocarditis.

KEY WORDS: Anticoagulant therapy. Infective endocarditis. Fungal endocarditis. Blood cultures. Treatment.

de la Fuente Cid R, López Rodríguez R, Ferreiro Regueiro MJ, Lado Lado FL. Controversias en endocarditis infecciosas. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 244-247.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este artículo es comentar algunos aspectos de la etiología, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (EI), que puedan resultar controvertidos. Parámetros como el empleo de los criterios diagnósticos, la forma correcta de efectuar el hemocultivo, cuando iniciar el tratamiento antibiótico, la adecuada monitorización terapéutico-microbiológica, que actitud adoptar respecto a la anticoagulación o el manejo de la endocarditis fúngica, resultan controvertidos y a pesar de las guías de práctica clínica y documentos de consenso, constituyen situaciones en las que es necesario un juicio individual meticuloso.

La EI se define como la infección de la superficie interna del corazón afectando principalmente a las válvulas cardíacas aunque también lo puede hacer a los septos, las cuerdas tendinosas o el endocardio mural. Durante mucho tiempo, los únicos criterios reconocidos para el diagnóstico de la EI fueron los de Beth Israel (1) que poseen una sensibilidad baja y no

incluyen las alteraciones encontradas en el ecocardiograma. En 1994 Durack et al. proporcionaron a los clínicos, en función de los hallazgos clínico-patológicos, microbiológicos y ecocardiográficos, una nueva herramienta válida para el diagnóstico de la EI: los criterios de Duke (2). Según los criterios que cumpla el paciente podemos descartar la endocarditis, definirla como posible o establecer el diagnóstico definitivo. Han sido validados en numerosos estudios, demostrando una sensibilidad superior al 80% (3-5), una alta especificidad (5,6) y un elevado valor predictivo negativo (7). En el año 2000 Li et al. (8) los revisaron para intentar solventar las principales críticas de los expertos: disminuir el sobrediagnóstico de posible EI, definir el riesgo relativo de endocarditis en la bacteriemia por *S. aureus*, establecer el papel del ecocardiograma transesofágico y aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de la EI de la fiebre Q. Hay que tener siempre presente que los criterios modificados de Duke constituyen sólo una ayuda valiosa para el diagnóstico de la EI y nunca deben primar sobre el juicio clínico del médico responsable del paciente.

Trabajo aceptado: 10 de marzo de 2005

Correspondencia: F.L. Lado Lado. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. 15706 Santiago de Compostela (A Coruña). e-mail: flado@usc.es

Los *hemocultivos* constituyen un pilar fundamental para el diagnóstico y tratamiento de la EI: forman parte de los criterios modificados de Duke, son el mejor método para identificar el agente causal y permiten conocer la sensibilidad al tratamiento administrado. La endocarditis con cultivos negativos representa aproximadamente el 5% del total de las EI (9,10). En un paciente que se sospeche EI deben realizarse tres tomas de hemocultivos, con al menos una hora de diferencia entre el primero y el último; y como se trata de una enfermedad que produce bacteriemias constantes, no es preciso recogerlos coincidiendo con un pico febril.

En cada toma debe realizarse una siembra, de al menos 10 ml de sangre venosa, en un medio para aerobios y otro para anaerobios (11,12). Se debe comunicar al microbiólogo cual es la sospecha clínica, ya que debe incubarlos, si son negativos a las 72 horas, en medios especiales durante al menos 2 ó 3 semanas para identificar bacterias de crecimiento lento (*Bartonella spp.*, *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Nocardia spp.*, *Abiotrophia spp.* y microorganismos del grupo HACEK). En este instante debemos solicitar los estudios serológicos, que permiten identificar a microorganismos productores de EI con cultivo negativo: *C. burnetii*, *L. pneumophila*, *Chlamydia spp.*, *Brucella spp.*, *Bartonella spp.* (13,14).

La causa más frecuente de endocarditis con cultivo negativo es haber recibido, antes de la toma de los hemocultivos, tratamiento antibiótico (9). Si el tratamiento se administró sólo durante dos o tres días, una vez que este se interrumpa, los hemocultivos se positivizan en pocos días. Sin embargo, si la terapia fue prolongada, estos pueden permanecer negativos durante semanas (10,12,14). En aquellos pacientes que recibieron tratamiento empírico y que se encuentran estables clínicamente, este debe suspenderse, al menos durante tres días, para realizar la toma de nuevos hemocultivos (12,14). La identificación del agente etiológico juega un papel preponderante en el diagnóstico y en las decisiones terapéuticas, por lo tanto, siempre que el paciente esté clínicamente estable, se debe esperar al resultado de los hemocultivos para iniciar tratamiento según antibiograma. Sin embargo, cuando esté séptico, afecte a una válvula protésica, presente insuficiencia cardíaca, insuficiencia valvular importante o progresiva, se retirarán hemocultivos y se iniciará tratamiento empírico según la etiología más frecuente, el perfil clínico y los datos epidemiológicos (15).

Finalizado el tratamiento antibiótico se realizará *hemocultivo de control* para asegurar la curación bacteriológica. Además es recomendable repetirlo a los 2 meses, ya que es cuando existe mayor riesgo de recidiva (16).

En los últimos tiempos se ha producido un incremento importante de los microorganismos resistentes, por lo que se hace necesaria una *monitorización terapéutico-microbiológica*, que nos permita asegurar que estamos realizando un tratamiento eficaz. Para realizar un tratamiento adecuado en la EI debemos tener claros dos conceptos, en primer lugar que se deben utilizar antibióticos bactericidas por vía intravenosa y en segundo lugar, que cuando se empleen combinaciones de antibióticos estos deben tener efecto sinérgico.

La elección del antibiótico adecuado debería basarse en la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los principales fármacos indicados para el agente etiológico (17,18). La CMI determina cual es la concentración mínima suficiente para impedir el desarrollo de la bacteria en los medios de cultivo, en condiciones estándar, tras la administra-

ción de una dosis previamente establecida del fármaco (19). Un antibiótico se considera bactericida cuando su concentración mínima bactericida (CMB), es igual o ligeramente superior (una o dos diluciones) que la CMI (17).

Una vez escogido el antibiótico, la determinación de la *actividad bactericida del suero* (ABS) nos permite conocer, si la dosis que estamos empleando es la correcta o necesitamos aumentarla para lograr el efecto deseado. En la Tabla I se exponen las circunstancias en las que estaría indicada su determinación. Una ABS en el "pico" y en el "valle" igual o superior a 1:32 y 1:8 respectivamente, se asocia con una curación bacteriológica en más del 90% de los casos, pero como cualquier test de laboratorio, no puede predecir el curso de acontecimientos que son dependientes de multitud de factores (16).

TABLA I

INDICACIONES DE LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA DEL SUERO (ABS)

Determinación actividad bactericida del suero:

1. Si el microorganismo es tolerante (20% de *S. Mutans*, la mayoría de estreptococos con deficiencias nutricionales, todos los enterococos y *Staphylococcus* tolerantes a la penicilina
2. En caso de mala respuesta antibiótica
3. En caso de EI por un microorganismo no habitual o cuando se emplea un tratamiento antibiótico no convencional

Cuando sea preciso utilizar una combinación de fármacos, estos deben tener efecto sinérgico. En el momento actual disponemos de varias combinaciones adecuadas para los gérmenes más frecuentes. El *S. viridans* con resistencia intermedia a la penicilina (CMI $\geq 0,1$ $\mu\text{g/mL}$ a $\leq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$), se debe tratar con penicilina G o ampicilina más gentamicina durante las dos primeras semanas y en el resistente a la penicilina (CMI $> 0,5$ $\mu\text{g/mL}$) se debe utilizar esta combinación durante al menos cuatro semanas (20); mientras que en las cepas sensibles a la penicilina la administración de una dosis diaria de ceftriaxona asociada a una dosis diaria de gentamicina, 3 mg/kg, permite reducir la duración del tratamiento de 4 a 2 semanas (21). Se recomienda que la endocarditis por *S. aureus* se trate con penicilinas resistentes a la penicilinasas en combinación, los primeros 3-5 días, con aminoglucósidos (18,20); sin embargo, en los ensayos clínicos realizados en humanos no demostró un mayor beneficio la asociación respecto a la monoterapia (22,23). Debemos tener presente que frente al *S. aureus* son menos efectivos los regímenes que emplean glucopéptidos (24,25), por lo que su uso debe limitarse a los *S. aureus* metilicilinas resistentes y a los pacientes alérgicos a la penicilina. Por el contrario, en el tratamiento de los estafilococos coagulasa negativos son más efectivos los glucopéptidos que los betalactámicos, incluidos los carbapenemes, y son más efectivos los tratamientos que asocian vancomicina, aminoglucósidos y rifampicina (18,26,27). Para el tratamiento del *Enterococcus spp.* se recomienda la administración de penicilina G o ampicilina asociado a aminoglucósidos durante 4 a 6 semanas (18,20); no obstante, en los

pacientes con alto riesgo de toxicidad por los aminoglucósidos, es igualmente eficaz administrar estos sólo durante dos semanas (28). Por otra parte, la combinación de ampicilina y ceftriaxona parece ser una alternativa segura y efectiva para el tratamiento de la endocarditis enterocócica (29).

La endocarditis fúngica (EF) representa menos del 10% del total de las endocarditis (30). En los pacientes con trasplante de órganos sólidos es la segunda causa más frecuente de endocarditis, después de la endocarditis estafilocócica (31). Se trata de una entidad con una elevada mortalidad pero hay que tener presente que, su diagnóstico, que requiere de un elevado nivel de sospecha clínica, y tratamiento precoz se asocia a un incremento de la supervivencia.

Su diagnóstico de sospecha no es fácil ya que, comparada con otras endocarditis subagudas, presenta una baja incidencia de insuficiencia cardíaca, cambios en los soplos cardíacos y esplenomegalia; mientras que, por el contrario, son muy frecuentes los fenómenos embólicos y la clínica neurológica, focal o global (30). En los transplantados de órgano sólido debemos tener presente que la EF presenta una distribución bimodal, con un primer pico de incidencia en los 30 primeros días del trasplante, afectando sobre todo el endocardio mural, y un segundo pico, menos frecuente, a los dos años del mismo.

La etiología más habitual en la población general es la *Candida spp*, mientras que en los transplantados es el *Aspergillus spp* (30-32). Algunas especies de hongos, como el *Aspergillus spp*, casi nunca se aíslan en los hemocultivos, mientras que otras especies se aíslan esporádicamente (14). El aislamiento de *Candida spp* y *Cryptococcus neoformans* aumenta con el empleo de técnicas de lisis centrifugación o el medio de Castañeda (30,33). En el ecocardiograma se observan vegetaciones de gran tamaño y muy friables, bastante característica de su etiología, presentándose una disminución de la mortalidad desde el momento que se asociaron a la EF (30,34). La *Candida spp* presenta mayor tendencia a formar vegetaciones grandes que el *Aspergillus spp*, así el ecocardiograma transtorácico puede pasar por alto algunos casos de endocarditis por este hongo, que se observan en el ecocardiograma transesofágico (32).

Se han identificados varios factores de riesgo para el desarrollo de EF: UDVP, tratamiento con inmunosupresores, neutropenia, neoplasias y nutrición parenteral (30). La EF del segundo año postrasplante, se ha relacionado con el incremento de la dosis de inmunosupresores y la infección reciente por citomegalovirus (32).

En aquellos pacientes que presentan enfermedad valvular, diagnóstico de sospecha de endocarditis bacteriana subaguda, signos neurológicos inexplicados, émbolos periféricos, hemocultivos negativos y antecedentes de fungemia reciente no tratada; debemos ser utilizar todos los medios de los que disponemos para intentar diagnosticar una EF: ecocardiograma transtorácico o transesofágico, hemocultivos en medios espe-

ciales para hongos, cultivos de émbolos sépticos y pruebas serológicas (inmunoglobulina anti-*Candida*, antígeno galactomano) (30).

Las EF tratadas con antifúngicos y cirugía presentan mayor supervivencia que las que reciben sólo tratamiento médico (30). La combinación de tratamiento antifúngico, antes, durante y después de la cirugía, con el desbridamiento y reemplazo valvular precoz con material biológico, en los primeros 5 días de tratamiento, se asocia a un mejor pronóstico que el manejo sólo con tratamiento médico (30,34-37). La anfotericina B liposomal es el fármaco de elección, ya que garantiza una terapia prolongada con menores efectos secundarios (30,35,37). Recientemente se ha demostrado la superioridad del voriconazol sobre la anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva (38), por lo que el voriconazol podría ser considerado el fármaco de elección en el tratamiento de la endocarditis por *Aspergillus*.

No existe ningún estudio que avale el empleo de la anticoagulación en la EI para prevenir los embolismos sépticos. Aún es más, está contraindicada en el tratamiento de la EI sobre válvula nativa, ya que aumenta el riesgo de hemorragia cerebral (39-41). En endocarditis sobre válvula nativa, sólo se anticoagulará si existe una indicación para ello, pero independiente de la endocarditis.

En la EI sobre válvula protésica se puede mantener la anticoagulación, aunque es preferible realizarla con heparina mientras el paciente esté inestable, al menos la primera semana de tratamiento antibiótico, ya que el riesgo de embolismo decrece después de forma importante (40,42). En el caso de que se produzca un embolismo cerebral con hemorragia o se diagnostique un aneurisma micótico, está indicado suspenderla hasta que la complicación se haya resuelto (40,43). Si se produce un infarto cerebral isquémico extenso se debe de retirar la anticoagulación, mientras que si es pequeño se puede mantener con heparina y repetir TC en 2-3 días, suspendiéndose durante 48-72 horas en el caso de que aumentará su tamaño. La suspensión del tratamiento anticoagulante durante una o dos semanas se acompaña de una baja probabilidad de embolias en pacientes con válvula cardíaca protésica (42, 44).

Como conclusión, consideramos que los criterios diagnósticos constituyen una ayuda valiosa para el diagnóstico de la EI pero nunca deben primar sobre el juicio clínico, ya que no contemplan todas las variables posibles y aún hoy en día son susceptibles de ser mejorados. En el manejo adecuado de la EI juega un papel fundamental el aislamiento de agente etiológico, por lo que debemos ser especialmente cuidadosos en la toma de los hemocultivos y no iniciar el tratamiento antibiótico, siempre que el estado del paciente nos lo permita, hasta realizar su aislamiento. Por otro lado consideramos que el mejor tratamiento para la EF consiste en la combinación de los antifúngicos con el reemplazo valvular y que en la actualidad nunca se debería iniciar la anticoagulación en las EI para prevenir los émbolos sépticos.

Bibliografía

1. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland GM, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-518.
2. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilización of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
3. Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, Shapiro SM. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 211-9.
4. Cecci E, Parrini I, Chinaglia A, et al. New diagnostic criteria for infective

- ve endocarditis, a study of sensitive and specificity. *Eur Heart J* 1997; 18: 1149-56.
5. Pérez-Vázquez A, Farinas MC, García Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, González-Macías J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1185-91.
 6. Hoen B, Beguinot I, Rabaid C et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 298-302.
 7. Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, Bashore TM, Corey GR, Kisslo J. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 403-7.
 8. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-38.
 9. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briancon S, Leport C, Canton P. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 501-506.
 10. Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1215-1217.
 11. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequence of culturing an inadequate volume of blood. *Arch Intern Med* 1993; 119: 270-272.
 12. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-65.
 13. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al. Diagnostic methods current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 377-392.
 14. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
 15. González de Molina M, Fernández Guerrero JC, Azpitarte J. Endocarditis infecciosa: Grado de discordancia entre lo recomendado por las guías clínicas y lo realizado en la práctica. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 793-800.
 16. Seto TB, Kwiat D, Taira DA, et al. Physicians' recommendations to patients for use of antibiotic prophylaxis to prevent endocarditis. *JAMA* 2000; 284: 68-71.
 17. Pascual A, Perea JP. El control de laboratorio en el diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 22-28.
 18. Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49.
 19. Besnier JM, Choutet P. Modalités et surveillance de l'antibiothérapie des endocardites infectieuses. *Rev Prat (Paris)* 1998; 48: 513-8.
 20. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. *JAMA* 1995; 274: 1706-13.
 21. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1470-4.
 22. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients added to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 496-503.
 23. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortes E, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 969-74.
 24. Fortun J, Navas E, Martínez-Beltrán J, et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 120-5.
 25. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1227-31.
 26. Yu VL, Zuravleff JJ, Bornholm J, Archer G. In-vitro synergy testing of triple antibiotic combinations against *Staphylococcus epidermidis* isolates from patients with endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 359-66.
 27. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. *Staphylococcus epidermidis* causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1983; 98: 447-55.
 28. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2001; 33: 120-5.
 29. Gavalda J, Onrubia PL, Gomez MT, Gomis X, et al. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 514-7.
 30. Ellis ME, Abdely HA, Sandridge A, Gree W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 50-62.
 31. Paterson DL, Dominguez EA, Chang FY, Snyderman DR, Singh N. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 689-94.
 32. Gilbey JG, Chalermkulrat W, Aris RM. Aspergillus endocarditis in a lung transplant recipient. A case report and review of the transplant literature. *Ann Transplant* 2000; 5: 48-53.
 33. Towns ML, Reller LB. Diagnostic methods current best practices and guidelines for isolation of bacteria and fungi in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 363-376.
 34. Jacob S, Tong A. Role of echocardiography in the diagnosis and management of infectious endocarditis. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 478-85.
 35. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice Guidelines for the treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
 36. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, et al. Candida prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 262-267.
 37. Muehrcke DD, Lytle BW, Cosgrove DM. Surgical and long-term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 538-43.
 38. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
 39. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology* 1991; 41: 1015-20.
 40. Tomos 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.
 41. Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol* 1990; 30: 87-89.
 42. López Bescós L, Pomar Moya Prats JL, Alonso Martín J, et al. Comisión conjunta de la SE Cardiol y SE Cirug Cardiovasc. Criterios de ordenación temporal de las intervenciones quirúrgicas en patología cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1373-9.
 43. Phan GT, Koh M. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000; 57: 1710-1713.
 44. 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: 1489-1495.