

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA DE LA VÁLVULA AÓRTICA EN
ADICTOS A DROGAS INTRAVENOSAS: A PROPÓSITO DE UN
CASO CON DESENLACE FATAL**

***MELISSA ACCINI
LUZ ANDREA ROZO
SARA MARÍA VÉLEZ***

UNIVERSIDAD CES

MEDELLIN

2010

ENDOCARDITIS INFECCIOSA DE LA VÁLVULA AÓRTICA EN ADICTOS A DROGAS INTRAVENOSAS: A PROPÓSITO DE UN CASO CON DESENLACE FATAL

AUTORES: Melissa Accini, Luz Andrea Rozo, Sara María Vélez. Estudiantes de pregrado de la Universidad del CES

RESUMEN

La endocarditis infecciosa (E.I.) es una entidad clínica bien definida en pacientes con adicción a drogas por vía parenteral. Se estima que el 5% de la población mundial o 200 millones de personas utilizan drogas ilícitas, de las cuales 13 millones corresponden a consumidores por vía intravenosa. Las infecciones endovasculares se encuentran entre las complicaciones más serias asociadas al uso de drogas intravenosas (DIV). Teniendo en cuenta esta premisa, se presenta el caso clínico de un paciente admitido a una clínica de la ciudad de Medellín, de sexo masculino, 51 años de edad, adicto a DIV (ADIV). quien consultó por síndrome febril subagudo y síntomas constitucionales. En el servicio de urgencias se documentó síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y soplo cardíaco. Por alta sospecha de se solicitaron hemocultivos y ecocardiografía que evidenciaron E.I. subaguda de la válvula aórtica por cocos gram positivos. A continuación se discutirán los hallazgos clínicos, herramientas diagnósticas y manejo actual de la E.I. asociada al consumo de DIV.

ABSTRACT

ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) is a well-defined clinical entity among intravenous (IV) drug users. It is estimated that 5% of the world population, or 200 million people, use illicit drugs and among these 13 million are IV drug users. Endovascular infections are among the most serious complications associated with intravenous drug use (IVD). The purpose of this article is to report a clinical case of a 51-year-old male IV drug user admitted to the emergency department of a medical center in Medellín. The patient came into the ED with fever and general malaise. Upon admission he showed clinical signs of SIRS along with a heart murmur. Blood cultures were positive for gram-positive cocci and an echocardiogram showed vegetation on the aortic valve. The patient was diagnosed with infective endocarditis. This case review discusses clinical findings, diagnostic tools and treatment for infective endocarditis associated with IV drug use.

PALABRAS CLAVE

Endocarditis Infecciosa

Drogas Intravenosas

Consumidores

INTRODUCCIÓN

La EI es una enfermedad grave potencialmente prevenible en la que microorganismos, principalmente bacterias, se multiplican en el interior de un depósito de fibrina-plaqueta sobrepuesta a la superficie endotelial lesionada por flujos de alta velocidad a nivel del endocardio, válvulas y/o estructuras relacionadas o cuerpos extraños intracardíacos [27]. Usualmente compromete las válvulas cardíacas del lado izquierdo, siendo la válvula mitral la más afectada [16].

La EI que afecta las válvulas nativas ha evolucionado hacia una entidad diferente como resultado de los cambios en la población en riesgo y el impacto de la terapia antibiótica. Este cambio en la población susceptible ha sido favorecido por el aumento en el número de adictos a drogas intravenosas (ADIV) [7]. Se estima que en los Estados Unidos se presentan 1.5 a 2 casos de EI por año por cada 1000 consumidores de DIV [26]. Varios estudios han demostrado que la tasa de EI ha permanecido estable a través del tiempo. Sin

embargo, los procedimientos médicos invasivos, el abuso de DIV y la esclerosis valvular degenerativa han modificado la naturaleza de la EI, ubicándose actualmente dentro de las principales causas [10,9,23]. Por razones desconocidas, la EI en consumidores de DIV es más común en hombres que en mujeres con una proporción de 3:1 [26]. Los pacientes con EI y consumo concomitante de DIV tienden a ser más jóvenes que los pacientes con EI sin historia de consumo, siendo 30 años el promedio de edad. [27].

El compromiso del lado derecho del corazón es más común en consumidores de DIV. De hecho, cuando todos los casos de EI son analizados, la afectación derecha, principalmente de la válvula tricúspide es encontrada en la mayoría de estos pacientes [26, 18].

Los objetivos de este trabajo son describir, analizar y discutir la experiencia clínica de un caso de EI de la válvula aórtica nativa en un paciente consumidor de DIV quien tuvo un desenlace fatal.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 51 años, médico de profesión, quien manifiesta cuadro de 6 semanas de evolución, consistente en fiebre diaria de hasta 39°C, escalofríos y malestar general. Durante los 4 días previos a su hospitalización presentó deterioro de su condición clínica, con postración, anorexia, cefalea

global, dolor en área paraescapular izquierda y aparición de lesiones equimóticas en manos y plantas por lo cual consultó a su IPS. Por estigmas de venopunción realizaron estudio de tóxicos en orina, que se reportaron como positivos para cocaína. Le tomaron hemocultivos #3 y remitieron a clínica de segundo nivel para continuar manejo.

Dentro de los antecedentes se destaca el consumo diario de cocaína de forma intravenosa durante el último año y hasta hace 4 días; y tabaquismo tasado en 55 paquetes/año. Adicionalmente tiene diagnóstico de EPOC no oxígeno dependiente, hipertensión arterial manejada hasta hace 4 meses con enalapril y prazosín, y depresión severa con manejo psiquiátrico actualmente interrumpido.

Del examen físico se destaca regular estado general, presión arterial 120/70 mmHg, pulso de 100 latidos/min., frecuencia respiratoria de 24 resp./min., SaO₂ 90% al ambiente y 38.5°C de temperatura. Sin signos de falla cardíaca pero con soplo diastólico en foco accesorio aórtico II/VI y soplo sistólico mitral grado II/VI. En dedos de manos y pies se apreciaron signos sugestivos de embolismo periférico en cara dorsal y palma (lesiones de Janeway), hemorragias en astilla en ambas manos y signos de aplicación de drogas venosas. En la palpación abdominal se encontró dolor en hipocondrio derecho con hepatomegalia de 12 cms debajo del reborde costal derecho sin reflujo abdomino-yugular, y esplenomegalia grado II no dolorosa. El resto del examen físico normal.

Los paraclínicos documentaron elevación de reactantes de fase aguda (PCR 29 mg/dl, leucocitosis, neutrofilia, anemia normocítica e hipocrómica; plaquetas normales, pruebas de función hepática normal, ELISA VIH negativo y función renal normal. Los RX de tórax mostraron signos de atrapamiento aéreo, hipertensión pulmonar poscapilar sin cardiomegalia ni derrame pleural. En el electrocardiograma se observó taquicardia sinusal y trastornos de repolarización anteroseptal. Con impresión diagnóstica de EI, se inició manejo antibiótico empírico con vancomicina y gentamicina, posteriormente fueron adicionados ceftriaxona y oxacilina.

Una ecografía abdominal reportó congestión en las venas suprahepáticas explicada por insuficiencia cardíaca, sin colecciones abdominales ni líquido libre peritoneal; coombs directo negativo y extendido de sangre periférica con microcitosis + e hipocromía +, y con factor reumatoideo de 67 UI/ml (rango de 0-14 UI/ml). Un reporte preliminar de los hemocultivos evidenció cocos Gram + por lo cual se suspendió la administración de ceftriaxona.

Posteriormente fue evaluado por psiquiatría, quien encontró paciente con poca introspección y renuente al tratamiento. Al segundo día de hospitalización aparecen signos de congestión pulmonar y edema periférico. Ecocardiografía transesofágica (ETE) reportó ventrículo izquierdo hipertrófico con dilatación leve e hipertrofia excéntrica con fracción de expulsión preservada (55%) sin trastornos segmentarios de contractilidad, PAPS 55 mmHg y disfunción diastólica grado I.

Válvula aórtica trivalva con defecto de coaptación por prolapso de valva no coronaria por posible ruptura e insuficiencia aórtica grado III/IV y presencia de lesiones filiformes de 3 mm , que en el contexto de este paciente corresponden a vegetaciones. Resto del examen normal.

En su tercer día de hospitalización presentó deterioro clínico con aparición de signos de síndrome de abstinencia que ameritó tratamiento. Nuevos paraclínicos reportaron anemia severa con trombocitopenia (41.000) y función renal conservada. Los hemocultivos documentaron *Stafilococo Aureus* meticilino resistente. Se continuó manejo según antibiograma con vancomicina y gentamicina. Se consideró la posibilidad de remisión a institución cardiovascular para manejo quirúrgico.

Al cuarto día se observó un progresivo y rápido empeoramiento del estado general, con falla respiratoria aguda e inestabilidad hemodinámica. Se planteó falla cardíaca aguda descompensada, choque cardiogénico y/o choque séptico. Se brinda soporte ventilatorio S-CMV VET 560 ml/min, PEEP 8 FIO2 100%) y se traslada a UCI. Ingresa con hipoxemia severa, acidosis mixta, PA 120/40 (con apoyo vasopresor), FC 90/min FR 16/min y PVC 17mm Hg. Se inicia soporte vasopresor e inotrópico. Un nuevo ecocardiograma confirma ruptura valvular aórtica e insuficiencia aórtica grado IV. Se decide recambio valvular quirúrgico. Luego del ingreso a la unidad de cuidados intensivos presentó bloqueo AV

Mobitz II e hipotensión arterial por lo que le instalan marcapasos transvenoso. Posteriormente sufrió taquicardia ventricular sin pulso con respuesta a maniobras avanzadas de RCP. La TAC de cráneo simple, fue reportada como normal. El paciente fallece durante la transferencia al centro de cirugía cardiovascular.

DISCUSIÓN

El interés clínico en torno al presente caso está basado en tres premisas soportadas con base en la evidencia acumulada a la fecha: 1°. La EI es una condición frecuente y la complicación más grave del consumo de DIV; 2°. La EI en adictos a DIV (ADIV) afecta el corazón derecho en un 70% y en el lado izquierdo la válvula menos afectada es la aórtica; 3°. La endocarditis de la válvula aórtica es más refractaria al tratamiento antibiótico y consecuentemente es más probable que requiera intervención quirúrgica. El racional para la discusión de estas premisas será considerado en los tópicos presentados a continuación.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección aguda explica aproximadamente el 60% de las hospitalizaciones en ADIV y la EI está implicada en 5 a 8% de estos episodios. La EI es una de las complicaciones más severas del abuso de drogas intravenosas (cocaína, heroína u otras drogas). La primera serie de casos de EI en ADIV fueron reportados en los Estados Unidos en la década de 1950. Desde entonces las características clínicas y microbiológicas han cambiado poco. La frecuencia de compromiso valvular es la siguiente: Tricuspide: 52.2%, aórtica 18.5% y mitral 10.8% [21, 4, 1].

De los datos anteriores se puede concluir que la EI en ADIV del corazón izquierdo es un hecho menos frecuente que en el corazón derecho. Sin embargo este comportamiento no es uniforme en todos los estudios descriptivos (incluyendo las series de casos y registros) reportados a la fecha. Graves MK y Soto L en un análisis sobre 67 casos seleccionados a partir de una evaluación de 104 registros encontró que 61% tenían afectado el lado izquierdo del corazón, siendo 39% la válvula mitral y 15% la válvula aórtica. La edad promedio fue de 28 años y 60% eran hombres. Interesantemente, las mujeres tenían una mayor representación cuando se trataba de afectación de la válvula mitral (52%) explicado por una mayor frecuencia de prolapso de válvula mitral el cual se sabe aumenta el riesgo de EI de 5 a 8 veces más que en la población sin prolapso mitral. El predominio de hombres en la población total fue atribuido a un mayor compromiso de la válvula tricúspide. [8]. En nuestro caso la afectación de la válvula aórtica de cara a la literatura mundial es un

hecho infrecuente, y por su comportamiento agresivo con signos evidentes de afectación profunda en el tejido valvular, podría sugerir una patología de base congénita no identificada previamente ni a partir de la ETE realizada.

En cuanto a la etiología, la evidencia nos enseña que en la población general el *S. aureus* representa el 20-30% de las causas de EI, siendo el germen causal en 2/3 partes de los casos en ADIV. Este microorganismo ataca válvulas normales en aproximadamente 1/3 de estos pacientes. En la serie de Detroit la distribución de agentes causales en adictos con EI (n:74) fueron: *S. Aureus* 60.8%, estreptococo, 16.2%, *P. Aureginosa*: 13.5%; polimicrobiana 8.1%, y *Corynebacterium JK* 1.4%. La EI causada por *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) adquirido en la comunidad, es un hecho cada vez más frecuente en la población joven que abusa de drogas intravenosas [34]. Hospitalizaciones previas, adicción de larga data, en especial en varones, y uso de antibióticos no formulados, son predictores de adquisición de SAMR (Odds Ratio, 8.6 : 1) [6].

Estos datos epidemiológicos respaldan los hallazgos en nuestro paciente, particularmente la documentación en los hemocultivos de SAMR. Sin embargo la válvula afectada y el desenlace fatal son datos que no concuerdan con el encontrado en la literatura.

PATOBIOLOGÍA

La EI es una de las complicaciones más severas asociadas al uso de DIV. Se presume que la misma secuencia de eventos fisiopatológicos que conduce a la EI en pacientes no consumidores, también se produce en este grupo de pacientes [5].

El endotelio valvular normal es resistente a la colonización e infección de las bacterias circulantes. Sin embargo, la interrupción mecánica del endotelio resulta en la exposición del factor tisular y de las proteínas de matriz extracelular que, acompañados del depósito de fibrina y plaquetas, forman un trombo estéril, conformando la endocarditis trombótica no bacteriana. Una vez establecida, facilita la adherencia de bacterias cuando ocurre una bacteremia transitoria. [11, 9]

Luego de la adherencia de bacterias al endocardio, la vegetación se forma a través de los depósitos adicionales de fibrina y la proliferación bacteriana [9]. La ausencia de vascularización sumada a la localización profunda de los microorganismos en la vegetación, hacen que la penetración de fagocitos y los antibióticos sea muy difícil.

El consumo de DIV incrementa el riesgo de EI a través de una variedad de mecanismos. El solvente de las drogas puede contener partículas como el talco que si se inyectan intravenosamente, puede ocasionar lesión endotelial transitoria o permanente de las válvulas cardíacas. Por otra parte, las partículas de hasta 8 a 10 micras pueden cruzar los capilares pulmonares, llevando a un desgaste o daño endotelial de las válvulas mitral o aórtica [16].

Durante la punción intravenosa de drogas, los pacientes pueden simultáneamente inyectarse bacterias u hongos presentes en la superficie de la piel, en la droga o en los diluyentes o filtros utilizados en la preparación de la misma. Finalmente los efectos fisiológicos de drogas específicas como la cocaína puede incrementar el riesgo de EI.

La prevalencia de EI es más alta en personas que se inyectan cocaína. Esto se ha atribuido a que la cocaína produce vasoconstricción, lesión directa de la piel (foco de entrada) y del tejido cardíaco-sustrato estructural [5].

Tal y como fue manifestado anteriormente, el comportamiento agresivo y fatal del caso, con evidencia de invasión del anillo valvular (bloqueo aurículo ventricular), aun cuando es coherente con la severidad reportada para EI de la válvula aórtica, genera la hipótesis de que la válvula aórtica tuviese una lesión estructural no diagnosticada con anterioridad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la EI en ADIV es variable, y estará determinada por la evolución en el tiempo de la sintomatología, el sitio cardíaco comprometido y el germen causal. Es mandatorio sospecharla en todo paciente con síndrome febril más conductas de riesgo, como drogadicción, bacteremia por organismos comunes,

émbolos arteriales o incompetencia valvular cardíaca progresiva [13]. El 13% de los pacientes con síndrome febril e historia de drogadicción intravenosa tendrán evidencia ecocardiográfica de EI [8].

El compromiso derecho se presenta con tos, dolor torácico tipo pleurítico, y en algunas ocasiones con hemoptisis y disnea. Los fenómenos vasculares periféricos están rara vez presentes. La auscultación cardíaca difícilmente revela un soplo de insuficiencia tricuspídea, pero éste puede aparecer tardíamente en la mitad de los pacientes. Los émbolos sépticos pulmonares son frecuentes, presentándose en tres cuartos de los pacientes con compromiso tricuspídeo. La falla cardíaca derecha y el neumotórax son complicaciones infrecuentes. La radiografía de tórax revela infiltrados pulmonares nodulares y puede asociarse a derrame pleural o empiema [12].

Es conveniente mencionar detalles acerca de la afección izquierda en drogadictos intravenosos, teniendo en cuenta el escenario clínico de nuestro paciente. Es así como el compromiso cardíaco izquierdo se acompaña de manifestaciones clínicas similares a la endocarditis de válvulas nativas de pacientes no consumidores. La presencia de soplos, falla cardíaca izquierda, embolismo sistémico, embolismo arterial mayor, aneurisma micótico, fenómenos vasculares periféricos (hemorragias conjuntivales, lesiones de janeway, hemorragias intracraneales) y los fenómenos inmunológicos (glomerulonefritis, nodos de osler, manchas de roth, factor reumatoideo), se encuentran

con mayor frecuencia con respecto al compromiso derecho [12,13]. En la endocarditis aguda de válvula nativa, el cuadro clínico inicial se presenta con soplos en solo el 30-45% de los pacientes, siendo detectados en 85% de los pacientes en las fases avanzadas de la enfermedad.

La falla cardíaca secundaria a disfunción valvular aórtica se puede presentar en la mitad de los casos, y es de rápida progresión cuando se compara con el compromiso de la mitral [12,13]. La extensión paravalvular de la infección, ya sea adyacente a la valva derecha o a la valva no coronaria de la válvula aórtica, puede llevar a varios grados de bloqueo cardíaco al interrumpir el sistema de conducción en la porción superior del septum interventricular [13].

Teniendo en cuenta la presentación clínica de la enfermedad, incluyendo la inespecificidad de los síntomas y hallazgos clínicos en gran parte de los casos, el abordaje de estos pacientes supone un reto diagnóstico. Se ha demostrado que los hemocultivos usualmente son positivos en estos pacientes, de este modo es recomendado realizarlos en todos los ADIV con síndrome febril. [16, 3]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EI se basa en los criterios modificados de Duke, que asocian aislamiento microbiológico, fiebre y criterios

ecocardiográficos. Debido a la alta sensibilidad para evidenciar vegetaciones y complicaciones en EI, la ecocardiografía es mandatoria. Los criterios mayores son: presencia de masa oscilante intracardíaca, absceso, dehiscencia de válvula protésica y regurgitación valvular de novo. Ambas modalidades ecocardiográficas, ETT y ETE, son aptas para la valoración imaginológica en EI. Sin embargo esta última es más sensible (93% vs 62%) aunque la especificidad es similar. [15, 16]

Con relación al caso queremos destacar que la presunción diagnóstica inicial de EI fue planteada con base en los antecedentes de drogadicción en un sujeto que consultó por un cuadro febril, en quien se evidenció un soplo cardíaco y signos cutáneos de embolismos sépticos. Tras la toma de los hemocultivos se inició un tratamiento empírico con base en un glicopéptido mas un aminoglucósido, incluso antes de tener los resultados de los hemocultivos y antes de disponer del ecocardiograma. Aun cuando nos basamos en los criterios de Durke modificados, la orientación terapéutica inicial se hizo con base en argumentos de carácter clínico. [14].

TRATAMIENTO

El tratamiento de EI en los consumidores de DIV representa un reto terapéutico, ya que muchos se rehúsan a permanecer hospitalizados. Por esto se han planteado esquemas cortos, los cuales no se

recomiendan porque en la mayoría de estos casos los microorganismos aislados son resistentes, especialmente el *Stafilococo Aureus*.

La endocarditis de la válvula aórtica (E.V.A) es más refractaria al tratamiento antibiótico que la válvula tricúspide o mitral y consecuentemente es más probable que requiera intervención quirúrgica. El momento de la cirugía para E.V.A. tiene un mayor espectro de variabilidad y depende del tipo y la virulencia del microorganismo y la respuesta al antibiótico, la tasa y progresión del compromiso hemodinámico, la presencia de vegetaciones, episodios de embolismos periféricos, la ocurrencia de arritmias y si la válvula nativa o protésica es la fuente de infección. [2, 19,20, 32, 25,]

La evolución del tratamiento quirúrgico de la E.V.A. ha sido interrumpido por las altas tasas de mortalidad comparada con la cirugía de la válvula aórtica para otras indicaciones. En su serie de casos la mortalidad global (temprana y tardía) fue del 25%, siendo mayor para el grupo con endocarditis en válvula protésica que para válvula nativa. La intervención temprana en la fase activa o aguda en presencia de sepsis no controlada, aumenta la preocupación de colocar material protésico en un campo altamente infectado con el potencial de falla y recurrencia de la E.I. En el otro extremo, postergar una cirugía hasta lograr la esterilidad completa, puede colocar al paciente con severa falla cardíaca y choque cardiogénico en riesgo de desarrollar falla orgánica multisistémica y muerte [17] . Indicaciones de

intervención temprana tal como la presencia de grandes vegetaciones, embolismos sépticos, y compromiso de tejidos profundos en la forma de alteraciones del ritmo y la presencia de pericarditis, son sólidos marcadores para impedir eventos cardíacos o sistémicos graves y, requieren cirugía inmediata. El tratamiento moderno de la falla cardíaca, el monitoreo cardíaco, nuevas generaciones de medicamentos, pueden permitir postergar la cirugía hasta alcanzar un estatus de enfriamiento o reperfusión, en la ausencia de las indicaciones antes mencionadas para cirugía temprana, en algunos pacientes. La mayor ventaja de esta aproximación es reducir el riesgo de endocarditis recurrente en la presencia de Endocarditis de válvula protésica, la cual es la forma más agresiva de endocarditis, es más refractaria al tratamiento antibiótico y puede requerir intervención quirúrgica.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la EI en ADIV depende del lado afectado y el patógeno involucrado. El pronóstico del estafilococo en endocarditis derecha es generalmente bueno (mortalidad <5%, con cirugía <2%). . Los pacientes con vegetaciones de la válvula tricúspide mayor a 2cm y distrés respiratorio agudo tienen una mayor mortalidad. Por el contrario, el pronóstico de la EI izquierda en ADIV sobre todo cuando la válvula aórtica está afectada es notablemente peor (mortalidad de

20%-30%, con cirugía 15% - 25%). IE causada por bacilos gram-negativos u hongos tiene el peor pronóstico. La Insuficiencia cardíaca y la embolia sistémica (especialmente en el sistema nervioso central) son las principales causas de mortalidad. [21, 4, 1].

CONCLUSIÓN

A pesar de los grandes avances tanto en el diagnóstico como en los procedimientos terapéuticos, ésta enfermedad continúa presentando un pobre pronóstico y una alta mortalidad. [9]

La Endocarditis infecciosa a pesar de no ser una enfermedad muy prevalente es una enfermedad potencialmente fatal que afecta a todos los grupos de edad.

El diagnóstico y la aproximación terapéutica inicial debe estar basada en la sospecha clínica del caso. La posibilidad de éxito en una EI que afecta la válvula aórtica, está supeditada a la oportunidad en el tratamiento y la determinación de los factores predictores de mal pronóstico que podrían potencialmente llegar a indicar tempranamente la intervención quirúrgica.

En este paciente desde muy temprano se podían identificar predictores clínicos de una condición grave, dentro de los que se

destacan la falta de respuesta al tratamiento antibiótico, el desarrollo de falla cardiaca descompensada con inestabilidad hemodinámica, los embolismos sépticos periféricos y la aparición de un bloqueo aurículo-ventricular completo más taquicardia ventricular. Aun cuando se podía prever una mortalidad quirúrgica alta, era la única opción terapéutica razonable orientada a mejorar el pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown PD, Levine D: Infective endocarditis in the injection drug user. *Infect Dis Clin North Am* 2002, 16:645–655.
2. Buchbinder NA, Roberts WC. Left-sided valvular infective endocarditis: a study of 43 necropsy patients. *Am J Med.* 1972;53: 20-35
3. Chambers, HF, Morris, DL, Tauber, MG, Modin, G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1987; 106:833.
4. Cherubin CE, Sapira JD: The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993, 119:1017–1028; [Brown PD, Levine D: Infective endocarditis in the injection drug user. *Infect Dis Clin North Am* 2002, 16:
5. Cooper H, Brady J, Ciccarone D, Tempalsky B, Gostnell K, Friedman S. Nationwide Increase in the Number of

Hospitalizations for Illicit Injection Drug Use-Related Infective Endocarditis. Clin Infect Dis 45 (9): 1200-1203, 2007.

6. Crane NR, Levine DP, Zervos MJ, et al. Bacteremia in narcotics addicts at the Detroit Medical Center. Rev Infect Dis. 1986; 8: 364-73
7. Garvey GJ, Neu HC. Infective endocarditis: an evolving disease: a review of endocarditis at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1973. Medicine. 1978;57:105-127
8. Graves MK, Soto L. Left Side Endocarditis in parenteral Drug Abusers: Recent Experience at a Large Community Hospital. South Med Journal. 1992; 85(4): 378-380
9. Habib G, Hoen B, Tornos P; et al. Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis (New Version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 30 (19): 2369-413, 2009.
10. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C; et al. Changing Profile of Infective Endocarditis: Results of a 1-Year Survey in France. JAMA 288:75–81, 2002.
11. Jay R, McDonald. Acute Infective Endocarditis. Infect Dis Clin North Am 23 (3): 643-664, 2009.
12. Jose M, Ana R, Carlos M. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and hiv-1 infected patients, infectious disease clin

Am 16: 273-295, 2002.

13. Karchmer, A.W.: Infective endocarditis, IN: Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Book Company, 17th edition, 2008.
14. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al.: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000, 30:633–638
15. Martin-Davila, P, Navas, E, Fortun, J, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. Am Heart J 2005; 150:1099.
16. Mathew J, Addai T, Anand A. Clinical Features, Site of Involvement, Bacteriologic Findings and Outcome of Infective Endocarditis in Intravenous Drug Users. Arch Intern Med 155: 1641, 1995.
17. Miller DC. Determinants of outcome in surgically treated patients with native valve endocarditis (NVE). J Card Surg. 1989;4:331-339.
18. Obon B, Zalba B, Gutierrez I, Villanueva B. Fístula Aorto Pulmonar: Endocarditis Izquierda en Paciente VIH y ADVP. Revisión de la Literatura. An Med Interna 24 (11), 2007.
19. Prager RL. Evolution of aortic valve replacement for native aortic valve endocarditis. Ann Thorac Surg. 1993;56:187-189.
20. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurological complications of bacterial endocarditis. Medicine. 1978;57:329-342.
21. Sande MA, Lee BL, Mills J, Chambers HF. Endocarditis in

Intravenous Drug Users. In: Infective Endocarditis, Kaye, D (Ed), Raven Press, New York, 1992. P.345.

22. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:18-22.
23. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al. A Systematic Review of Population-Based Studies of Infective Endocarditis. *Chest* 132 (3): 1025–1035, 2007.
24. Tsigrelis, C, Armstrong, MD, Vlahakis, NE, et al. Infective endocarditis due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in injection drug users may be associated with Panton-Valentine leukocidin-negative strains. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:299.
25. Wang K, Gobel F, Gleason DF, Edwards JE. Complete heart block complicating bacterial endocarditis. *Circulation*. 1972;46:939-947.
26. Weinstein, WL, Brusch, JL. Infective endocarditis, Oxford University Press, New York 1996.
27. Welton, DE, Young, JB, Gentry, WO, et al. Recurrent infective endocarditis: analysis of predisposing factors and clinical features. *Am J Med* 1979; 66:932.