

SIGNIFICADO DE LA FIEBRE PERSISTENTE O RECURRENTE DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

JOSE CARENA, GUILLERMO MARCUCCI, SUSANA SALOMON

Servicio de Clínica Médica, Hospital Luis Lagomaggiore, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

Resumen Se evaluaron 81 pacientes con endocarditis infecciosa con el objeto de establecer la significación clínica de la presencia de fiebre persistente (FP) y/o fiebre recurrente (FR) durante el tratamiento. Un total de 46 pacientes (56.8%) (Grupo 1) tuvieron FP y/o FR durante el tratamiento: 35 FP y 16 FR, que se compararon con 35 sin FP/FR (Grupo 2). No hubo diferencias en la edad, sexo, permanencia hospitalaria, origen nosocomial, demora diagnóstica y comorbilidad asociada. El compromiso aórtico (47.8 vs 34.2%) y tricuspídeo (21.7 vs 11.4%) y la infección por *Staphylococcus aureus* (55.5 vs 28%) fueron más frecuentes en el Grupo 1, aunque no significativamente. El *S. aureus* metilino resistente (SAMR) (22.2 vs 4%), las complicaciones (95.6 vs 65.7%), la disfunción renal (58.6 vs 31.4%), el embolismo mayor (60.8 vs 34%), los fenómenos microvasculares (43.4 vs 17.1%) y la cirugía valvular (34.7 vs 11.4%) ocurrieron significativamente en el Grupo 1 ($p < 0.05$). Se estableció una causa de FP en 32/35 pacientes: fenómenos microvasculares (14 pacientes), embolismo mayor (10), abscesos valvulares (5), bacteriemia persistente (4) y aneurismas micóticos (2). La flebitis de infusión (6/16 pacientes), fiebre medicamentosa (3) e infección nosocomial (3) fueron las causas más comunes de FR. La mortalidad global fue del 39.5% y ocurrió en 52.2% del Grupo 1 y 22.9% del Grupo 2 ($p = 0.007$) y en el grupo 1 se asoció a comorbilidad, embolismo mayor, sepsis severa, encefalopatía, insuficiencia cardíaca, infección por SAMR y antibioticoterapia inicial inapropiada ($p < 0.05$). Se propone una metodología de evaluación en pacientes con esta problemática.

Palabras clave: fiebre persistente y recurrente, endocarditis infecciosa

Abstract: *Clinical significance of persistent or recurrent fever during the treatment of infective endocarditis.* Patients with infective endocarditis (IE) were studied to assess incidence, clinical features and mortality in a population with either persistent (PF) or recurrent fever (RF) during treatment. A sample of 81 patients was evaluated. Of these, 46 patients (56.8%) had fever during treatment: 35 had PF and 16 had RF (Group 1). This group was compared with 35 patients with IE without fever (Group 2). Age, sex, in-hospital days, nosocomial acquisition, delay in diagnosis, and co-morbidities were similar among each group. The aortic and tricuspid valve compromise, and *Staphylococcus aureus* as etiologic agent were more frequent in Group 1 (although not significantly). However, the development of complications (95.6 vs. 65.7%), renal dysfunction (58.6 vs. 31.4%), major vessel embolization (60.8 vs. 34%), microvascular phenomena (43.4 vs. 17.1%), infections with MRSA (22.2 vs. 4%) and valvular surgery (34.7 vs. 11.4%) were significantly higher in Group 1 ($p < 0.05$). The most common causes of PF were microvascular phenomena (14/32 patients), systemic and pulmonary embolization (10), valvular abscesses (5), persistent bacteremia (4) and mycotic aneurysm (2). On the other hand, phlebitis (6/16), drug hypersensitivity (3) and nosocomial infections (3) were related with RF. The overall mortality was 39.5%, distributed as follows: 52.2% of Group 1 and in 22.9% of Group 2 ($p = 0.007$). The presence of comorbidities, major vessel embolization, heart failure, MRSA infection and inappropriate initial antibiotic therapy were significantly associated with the increased mortality in Group 1 ($p < 0.05$). We propose an evaluation method during the treatment of patients affected by this type of fever.

Key words: persistent or recurrent fever, treatment of infective endocarditis

Lo habitual es que el 75% de los pacientes con endocarditis infecciosa (EI) estén afebriles dentro de los 7 días del inicio del tratamiento, dependiendo del huésped, del

germen y de la antibioticoterapia empleada¹⁻³. La persistencia o recurrencia de la fiebre durante el tratamiento es una problemática que ocurre en un 10 a 20% de los casos²⁻⁵, que debe preocupar y alertar al médico hacia la investigación de complicaciones. No existen en nuestro medio trabajos que específicamente se ocupen de la significación y manejo de la misma. Con el propósito de establecer las características clínicas, etiológicas y morbimortalidad de los pacientes que tuvieron fiebre per-

Recibido: 1-VII-2003

Aceptado: 9-XII-2003

Dirección Postal: Dr. José A. Carena, Colón 390, 5500 Mendoza, Argentina.

Fax: (54-0261) 4235903

e-mail: carena@lanet.com.ar

sistente (FP) o fiebre recurrente (FR) durante el tratamiento de la EI, presentamos nuestra experiencia en 81 casos de EI en un hospital comunitario de alta complejidad de la ciudad de Mendoza.

Material y métodos

Se efectuó un análisis retro y prospectivo de 81 pacientes con EI. El diagnóstico se efectuó según los criterios de Duke⁶. Para el control de la fiebre se utilizó termometría axilar y bucal. Se definió como FP a la que persiste luego de 7 días de iniciado el uso de antibióticos y como FR a la que reaparece luego de 7 días de apirexia. La EI se consideró nosocomial cuando los signos de endocarditis se presentaron luego de las 72 hs. del ingreso al hospital. Las cardiopatías predisponentes se definieron en base a antecedentes clínicos, hallazgos ecocardiográficos, quirúrgicos o de autopsia (realizada en 12 pacientes). Las complicaciones se diagnosticaron por parámetros clínicos y humorales, biopsia y otros exámenes.

Se utilizaron como métodos estadísticos la prueba de χ^2 , test de student y medidas de tendencia central (promedio). El criterio de significación fue establecido para un error α menor del 5% ($p < 0.05$).

Resultados

Se estudian 81 pacientes con EI, de los cuales 46 (56.8%), denominado Grupo 1, presentó FP (N=30) (65.2%) o FR (N=11) (23.9%) o ambas (N=5) y 35 (43.2%) no (Grupo 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los Grupos 1 y 2 con respecto a la edad media, el sexo, la permanencia hospitalaria, el origen nosocomial, las condiciones predisponentes, hemocultivos negativos, demora diagnóstica y comorbilidad asociada.

La cirugía valvular se realizó en 16 pacientes del Grupo 1 (34.7%) y en 4 del Grupo 2 (11.4%) ($p < 0.001$) (Tabla 1).

En el Grupo 1 se diagnóstico EI definida en 35 (76.1%) y posible en 11, y en el Grupo 2 fue definida en 22 (62.9%) y posible en 13 ($p = NS$). No hubo diferencias significativas entre el Grupo 1 y el 2 en la localización valvular, siendo más frecuente en el Grupo 1 el compromiso aórtico (22 pacientes, 47.8%). Tampoco alcanzó significación estadística el compromiso tricuspídeo aunque fue casi el doble en el Grupo 1 (Tabla 2).

Los factores predisponentes cardíacos se detectaron en 35 pacientes del Grupo 1 y en 24 del Grupo 2 ($p = NS$). No hubo diferencias significativas entre ambos en cuanto a la etiología del compromiso valvular: reumática (34.3 vs 33.3%), degenerativa (34.3 vs 33.3%), congénita (8.6 vs 16.6%), prolapso de la válvula mitral (8.6 vs 4.1%) y postinflamatorias (8.6 vs 8.3%). Dos enfermos del Grupo 1 y uno del Grupo 2 tuvieron EI protésica. No tenían cardiopatía conocida 11 pacientes del Grupo 1 y 11 del Grupo 2. La duración media de la fiebre luego del inicio del tratamiento fue de 11 días en las EI con hemocultivos negativos y de 10.2 en aquellas con hemocultivos positivos. En los pacientes con hemocultivos positivos la fiebre duró una media de 16 días en el grupo 1 y 3.7 días en el grupo 2, y en aquellos con hemocultivos negativos fue de 17 días y 4.6 días respectivamente ($p = NS$).

La EI por *Staphylococcus aureus* fue más frecuente en el Grupo 1 (15 pacientes, 55.5% vs 7, 28%) y por estreptococos en el Grupo 2 (8, 32% vs 14, 56%), sin alcanzar significación estadística, excepto la infección por *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) en el Grupo 1 (6, 22.2% vs 1.4%) ($p < 0.05$). Dos enfermos del Grupo 1 y 1

TABLA 1.— Características demográficas y clínicas en 81 casos de endocarditis infecciosa

	Grupo 1	Grupo 2	P
N° pacientes	46 (56.8)	35 (43.2)	
Edad media(años)(rango)	42.2 (16-82)	46.5 (15-75)	NS
Hombres, n (%)	27 (58.7)	26 (74.3)	NS
Permanencia media(días) (rango)	31.9 (5-80)	24.4 (7-59)	NS
EI definida, n (%)	35 (76.1)	22 (62.9)	NS
EI adquisición nosocomial, n (%)	11 (23.9)	18 (22.9)	NS
Condiciones predisponentes, n (%)	44 (95.7)	35 (100)	NS
Hemocultivos negativos, n (%)	17/44 (38.6)	18/33 (24.2)	NS
Demora diagnóstica (días)	7.6 (DS \pm 10.1)	5.7 (DS \pm 8.6)	NS
Comorbilidad, n (%)	25 (54.3)	24 (68.6)	NS
Cirugía cardíaca, n (%)	16 (34.7)	4 (11.4)	0.001
Mortalidad, n (%)	24 (52.2)	8 (22.9)	0.007

EI: Endocarditis infecciosa

Grupo 1: Con FP y/o FR

Grupo 2: Sin FP/FR

del Grupo 2 tuvieron EI por bacilos gram negativos (1 *Klebsiella sp* y 1 *Salmonella sp* en el grupo 1 y 1 *Klebsiella sp* en el grupo 2). Uno del Grupo 2 tuvo una infección por *Candida tropicalis*.

Se realizó ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico en 42 pacientes (91.3%) del Grupo 1 y en 33 (94.2%) del Grupo 2, siendo patológicos el 95.2 y 87.8% respectivamente, sin diferencias en cuanto a la presencia de vegetaciones (33 vs 20 pacientes), tamaño > 10 mm (16 vs 15), derrame pericárdico (13 vs 4) y dilatación ventricular izquierda (5 vs 2)(p= NS).

Presentaron comorbilidad mayor 13 enfermos (28.3%) del Grupo 1 y 12 (34.3%) del Grupo 2, sin diferencias entre ambos en cuanto a la presencia de diabetes mellitus

(4 vs 5), EPOC (7 vs 2), malnutrición (10 vs 8), alcoholismo (3 vs 1), neoplasias (1 vs 2) o insuficiencia renal (1 vs 1) (p=NS).

El desarrollo de complicaciones fue significativamente más frecuente en el Grupo 1 (44 pacientes, 95.6%) que en el Grupo 2 (23, 65.7%), siendo la disfunción renal (58.6 vs 31.4%), los fenómenos embólicos mayores (60.8 vs 34.2%) y los eventos microvasculares (43.4 vs 17.1%) los más comunes (p<0.05). La sepsis no controlada (32.6 vs 20%), el shock séptico (21.7 vs 8.6%), la disfunción de órganos (39.1 vs 34.2%) y la insuficiencia cardíaca (43.4 vs 37.1%) ocurrieron más frecuentemente en el Grupo 1, aunque sin alcanzar significación estadística.

Una causa definida o altamente probable de FP fue establecida en 32/35 pacientes y algunas coexistieron en un mismo enfermo. Los eventos microvasculares (incluyendo fenómenos microembólicos, vasculitis y glomerulonefritis) fueron la causa de FP en 14 pacientes; el embolismo mayor en 10 (3 pulmonares, 2 cerebrales, 2 esplénicos, 3 múltiples: 1 cerebral/esplénico, 1 renal/esplénico y 1 cerebral/esplénico/renal/hepático); los abscesos valvulares en 5 (4 aórticos y 1 tricuspídeo); la bacteriemia persistente en 4; aneurismas micóticos en 2; pericarditis en 2 (1 purulenta) y perforación valvular, absceso cerebral, osteomielitis y absceso subcutáneo en 1 enfermo cada uno.

La etiología más frecuente de la FR fue la flebitis de infusión (6/16 pacientes, 37.5%); fiebre medicamentosa en 3 (2 por betalactámicos y 1 por vancomicina); infección nosocomial en 3 (infección urinaria, neumonía nosocomial e infección asociada a catéter); eventos

TABLA 2.- Localización valvular de la infección

	Grupo 1	Grupo 2	p
Aórtica, n (%)	22 (47.8)	12 (34.2)	NS
Mitral, n (%)	19 (41.3)	18 (51.4)	NS
Tricuspídea, n (%)	10 (21.7)	4 (11.4)	NS
Pulmonar, n (%)	-	1 (2.8)	-
Cardiopatía congénita, n (%)	-	3 (8.5)	-
Bivalvular, n (%)	5 (10.8)	3 (8.5)	NS

Congénitas: Ductus, CIV, Tetralogía de Fallot

Bivalvular: Grupo 1: mitroaórtica 4 / mitral y tricuspídea 1

Grupo 2: mitroaórtica 2 / tricuspídea pulmonar 1

Grupo 1: Con FP y/o FR

Grupo 2: Sin FP/FR

TABLA 3.- Mortalidad en el grupo 1

	Vivos	Muertos	p
Nº pacientes	22	24	
Edad media (años), (rango)	37.2 (16-74)	46.87 (20-82)	NS
Edad > 65 años, n (%)	1 (4.5)	6 (25)	0.056
Hombres, n (%)	13 (59.1)	14 (58.3)	NS
Permanencia media (días), (rango)	26.0 (8-50)	31.58 (5-80)	NS
Adquisición nosocomial, n (%)	3 (13.6)	8 (33.3)	NS
Demora diagnóstica media (días)	5.1 (DS ± 8.1)	9.1 (DS ± 11.1)	0.062
Comorbilidad mayor, n (%)	2 (9.1)	11 (45.8)	0.005
TEII, n (%)	1/12 (8.3)	7/15 (46.7)	0.03
Embolia mayor, n (%)	10 (45.4)	18 (75)	0.04
Sepsis grave, n (%)	8 (36.6)	17 (70.8)	0.019
Encefalopatía, n (%)	4 (18.2)	15 (62.5)	0.002
Insuficiencia cardíaca, n (%)	6 (27.3)	17 (70.8)	0.003

TEII: Terapia Empírica Inadecuada

Grupo 1: Con FP y/o FR

microvasculares en 2, embolismo mayor (cerebral), absceso valvular y absceso perirrenal en 1 paciente cada uno y desconocida en 1.

La mortalidad global fue de 32 pacientes (39.5%) y fue significativamente mayor en el Grupo 1: 24 (52.2%) que en el Grupo 2: 8 (22.9%) ($p=0.007$). De los 24 fallecidos en el Grupo 1, 20 tuvieron FP y 4 FR ($p=0.032$). Del análisis de la mortalidad en el Grupo 1 no encontramos diferencias entre vivos y muertos en la edad promedio, el sexo, la permanencia hospitalaria, la adquisición nosocomial y la demora diagnóstica ($p=NS$). La existencia de comorbilidad mayor (45.8 vs 9.1%), la terapia empírica inicial inadecuada (46.7 vs 8.3%), los eventos embólicos mayores (75 vs 45.4%), el desarrollo de sepsis severa (70.8 vs 36.6%), la encefalopatía (62.5 vs 18.2%) y la insuficiencia cardíaca (70.8 vs 27.3%) fueron significativamente más comunes en los fallecidos (Tabla 3). Todos los del Grupo 1 con infección por SAMR fallecieron (6/6). La muerte se relacionó con la EI y sus complicaciones en 17 (71%) y en 7/16 con la cirugía cardíaca.

Discusión

El 50% de los pacientes con EI están afebriles dentro de los 3 a 5 días del inicio de la terapia antibiótica, el 75% al final de la primera semana y el 90% a los 14 días^{2,3}. La resolución de la fiebre en la primera semana de tratamiento indica en la mayoría de los casos una evolución favorable, en tanto que la presencia de FP señala generalmente el desarrollo de alguna complicación que usualmente ensombrece el pronóstico^{1,2,5}.

Actualmente son las complicaciones de la EI las que suelen plantear las mayores dificultades diagnósticas y terapéuticas⁷⁻⁹. Una de éstas la constituye la FP, que cuando ocurre en ausencia de una causa identificable y luego de un prudente periodo de observación, es para algunos autores indicación de cirugía cardíaca^{5,8,10}.

El 56.8% de nuestros enfermos tuvieron FP o FR durante el tratamiento, con un claro predominio de la FP (65.2%). Estas cifras son superiores a las referidas en la mayoría de la literatura, que oscilan entre un 10 a 20%^{2,5}, pero similares a las obtenidas por Douglas y col.¹ que encontraron FP o FR en 42 de 83 pacientes (50%) con cultivos positivos y antibioticoterapia apropiada asistidos en un hospital de la comunidad. En nuestro hospital se asiste una población urbano marginal, de bajos recursos económicos, con alto índice de comorbilidad, con enfermedad más severa, prolongada, complicada y con mayor frecuencia de antibioticoterapia previa. Estos son a nuestro criterio algunos de los factores que explican la elevada incidencia de FP en esta serie.

Habitualmente más del 90% de las EI causadas por *Streptococcus viridans* están afebriles entre 2 a 3 días del inicio del tratamiento²⁻⁴. En nuestra serie los pacientes con EI estreptocócica tuvieron una media de duración de la fiebre luego del inicio del tratamiento de 6 días (rango: 1 a 30) y de 15 días en las EI estafilocócicas (rango: 1 a 90) (1 caso con 90 días secundario a una osteomielitis vertebral).

En el Grupo 1 se encontró una mayor incidencia de cultivos positivos para SAMR, complicaciones, disfunción renal, embolias, fenómenos microvasculares y cirugía valvular.

La FP se asoció significativamente a infección por SAMR. El 86% de las EI por SAMR tuvieron FP y una mortalidad del 100%. Un meta-análisis reciente informó también mayor mortalidad en EI por SAMR comparada con la producida por SAMS¹⁰. Potenciales razones por las cuales el SAMR se asocia a FP y a mayor mortalidad incluyen un menor efecto bactericida de la vancomicina en un medio con alto inóculo bacteriano, a su peor penetración al interior de la vegetación y a la demora en la iniciación de la terapia antibiótica apropiada. No hay evidencia clara que muestre que los SAMR sean más virulentos que los meticilino sensibles^{11,12}.

Constituyen grupos de riesgo para el desarrollo de fiebre persistente aquellos con infección no estreptocócica (*S. aureus* y hongos); con compromiso de la válvula aórtica (mayor vulnerabilidad para el desarrollo de absceso perivalvular); con vegetaciones mayores de 1 cm en el corazón izquierdo y de 2 cm en la tricúspide (mayor inóculo bacteriano y mayor riesgo de embolización); con endocarditis protésica y las EI con hemocultivos negativos^{2,5,13-15}.

En este estudio la endocarditis tricúspide se asoció más frecuentemente (casi el doble) a FP que las endocarditis izquierdas, aunque sin alcanzar significación estadística. La detección de vegetaciones por ecocardiografía, el tamaño mayor a 1 cm, el origen nosocomial y la falta de aislamiento bacteriológico tampoco se asociaron a mayor frecuencia de FP o FR.

Las causas de FP fueron fenómenos microvasculares (microembolias, vasculitis, glomerulonefritis), embolismo mayor, abscesos valvulares, bacteriemia persistente y aneurismas micóticos. Estos pacientes, característicamente, están clínicamente inestables además de febriles. Por ello, además de la infección no controlada, la injuria vascular con o sin infarto tisular producida por diversos mecanismos (inmunes, embólicos) es una causa importante de FP y la mayor asociación de ésta a determinados gérmenes quizás refleja la tendencia de los mismos a generar injuria vascular.

En base a nuestros hallazgos la conducta que tomamos en casos con EI y FP, clínicamente inestables y con germen aislado es: 1) repetir hemocultivos, 2) realizar

un ecocardiograma transesofágico en busca de abscesos valvulares o miocárdicos, 3) descartar infección nosocomial o foco metastásico en casos de infección por *S. aureus*, 4) efectuar una minuciosa búsqueda de fenómenos microvasculares u otra complicación de la hospitalización, como TEP, y 5) consultar con el cirujano cardiovascular ya que la cirugía cardíaca es necesaria hasta en el 35% de los casos². En nuestros pacientes la cirugía cardíaca se indicó mas frecuentemente en los del Grupo 1 (34.7%) que en los del Grupo 2 (11.4%) ($p < 0.001$).

Si el enfermo está clínicamente estable con diagnóstico microbiológico definido, con antibioticoterapia específica y sin complicación evidente, la conducta es observación ya que la fiebre se resuelve espontáneamente en más del 80% de los casos sin cambio de antibióticos^{1, 2, 9, 13}, a menos que exista clara evidencia de fiebre medicamentosa. En un 10 a 20% de los casos no se encuentra la causa de la fiebre y la misma cede espontáneamente^{1, 2}.

La mortalidad en el Grupo 1 fue del 52.2% y en el Grupo 2 del 22.9% ($p = 0.007$). Lederman² encontró también una mayor mortalidad entre los que permanecen febriles a los 7 días (20 vs 4.5%) y a los 14 días (15 vs 4.5%).

La FR resultó en cambio una problemática menos seria, ya que fue frecuentemente secundaria a flebitis de infusión, fiebre medicamentosa e infecciones nosocomiales, todos procesos más fácilmente manejables, y se asoció a una significativa menor mortalidad que en aquellos con FP.

Pensamos que a los indicadores conocidos^{16, 17} de alto riesgo de curso complicado en EI (compromiso de válvula aórtica o protésica, infección no estreptocócica, vegetaciones mayores de 2 cm en válvula tricúspide, adquisición nosocomial y evolución aguda, desarrollo de insuficiencia cardíaca y sintomatología prolongada (mayor a 3 meses)) deberíamos agregar la fiebre persistente, todos los cuales predicen un curso clínico tórpido señalado por una significativa mayor morbimortalidad e indicación quirúrgica.

Science is facts. Just as houses are made of stone, so is science made of facts. But a pile of stones is not a house and a collection of facts is not necessarily science.

La ciencia es hechos. De la misma manera que las casas están hechas de piedras, así la ciencia está hecha de hechos. Pero una pila de piedras no es una casa y una colección de hechos no es necesariamente ciencia.

Henri Poincaré (1854-1912)

Value of science, 1904

Bibliografía

1. Douglas A, Moore-Gillon J, Eykyn S. Fever during treatment of infective endocarditis. *Lancet* 1986;1: 1341-3.
2. Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ. Duration of fever during treatment of Infective endocarditis. *Medicine (Balt)* 1992; 71: 52-7.
3. Tuazon CU, Gill V, Gill F. Streptococcal endocarditis: Single vs. Combination antibiotic therapy and role of various species. *Rev Infect Dis*, 1986; 8: 54-60.
4. Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966; 274: 199-206.
5. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, Lowy FD. Persistent fever in association with infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 983-90.
6. Durack DT, Lukes AS, Brighth DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
7. Bansal RC. Infective endocarditis. *Med Clin N Am* 1995; 79: 1205-40.
8. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D et al. Long term outcome of Infectious Endocarditis: The impact of early surgical Intervention. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1636-43.
9. Sandre RM; Shafran SD. Infective Endocarditis: Review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 276-86.
10. Dinubile M.: Surgery in active endocarditis. Clinical Review. *Ann Intern Med* 1982; 96: 650-9.
11. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich En, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y (eds). Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53-9.
12. Small PM, Chambers HE. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1227-31.
13. Pesanti EI, Smith IM. Infective endocarditis with negative blood cultures: an analysis of 52 cases. *Am J Med* 1979; 66:43-50.
14. Van Scoy RE. Culture negative endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:149-54.
15. Robbins MJ, Frater RW, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. *Am J Med* 1986; 80: 165-71.
16. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
17. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.