

Alicia Hernández-Torres
Elisa García-Vázquez
Alicia Laso-Ortiz
José Antonio Herrero-
Martínez
Joaquín Gómez-Gómez

Endocarditis por *Candida* sp. Experiencia en un hospital terciario y revisión de la literatura

Servicio MI Infecciosas Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
Departamento Medicina Interna. Área de Infecciosas. Universidad de Murcia.

RESUMEN

A pesar de la relativa alta frecuencia de candidemia, la endocarditis por *Candida* sp es una entidad rara. Describimos cinco casos de endocarditis por *Candida* ingresados en nuestro hospital en el período comprendido entre los años 2005-2011. Dos de los casos estaban causados por *Candida albicans*, dos por *Candida parapsilosis*, y en otro de ellos no se identificó la especie de *Candida*. Todos ellos, salvo uno, presentaban claros factores de riesgo de candidemia. El tratamiento consistió en anfotericina B con/sin flucitosina en cuatro de los pacientes, y en todos ellos se realizó cirugía de sustitución valvular y/o extracción de los dispositivos intravasculares. La mortalidad global fue del 60%, y en un 40% fue directamente relacionada con la endocarditis. A todos los pacientes que sobrevivieron se les administró tratamiento supresor con fluconazol durante un mínimo de dos años, tras cuya suspensión hubo un caso de recidiva.

PALABRAS CLAVE: Endocarditis fúngica, endocarditis por *Candida*, endocarditis sobre marcapasos, *C. albicans*, *C. parapsilosis*.

Candida sp endocarditis. Experience in a third-level hospital and review of the literature

ABSTRACT

Despite the relative high frequency of *Candida* bloodstream infection, *Candida* endocarditis is a rare entity. We report five cases of *Candida* endocarditis admitted to our hospital in the period between 2005 and 2011. Two cases were caused by *C. albicans*, two cases were caused by *C. parapsilosis* and in the last one, we didn't identify the species of *Candida*. All but one had clear risk factors for candidemia. Treatment

consisted of amphotericin B with / without flucytosine in four patients, and they all underwent surgery for valve replacement and / or removal of intravascular devices. Overall mortality was 60% (40% of mortality was directly related to endocarditis). All patients who survived were given suppressive therapy with fluconazole for a minimum of two years. After stopping fluconazole there was a case of recurrence.

KEY WORDS: Fungal endocarditis, *Candida* endocarditis, pacemaker endocarditis, *C. albicans*, *C. parapsilosis*.

INTRODUCCIÓN

La endocarditis por *Candida* sp. constituye una de las manifestaciones más graves de la infección por esta levadura, y el pronóstico vital de los enfermos viene marcado no sólo por la situación clínica del paciente, sino también por las importantes limitaciones terapéuticas. Hemos realizado una revisión retrospectiva de la experiencia de nuestro centro con esta entidad, con objeto de mejorar el conocimiento de sus características clínico-epidemiológicas, y favorecer con ello la posibilidad de un diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado.

MÉTODOS

Presentamos a continuación 5 casos de endocarditis infecciosa por *Candida* sp., que representan la cohorte de pacientes con esta entidad ingresados durante los años 2005-2011 en nuestro hospital, y que valoramos posteriormente de forma retrospectiva.

RESULTADOS. DESCRIPCIÓN DE CASOS

Caso 1. Varón de 74 años, con antecedentes de hipertensión arterial e insuficiencia aórtica moderada diagnosticada en agosto de 2005 tras ingresar en su hospital de referencia por clínica de insuficiencia cardíaca. Reingresa en dicho hospital en noviembre de ese mismo año por incremento progresivo de su disnea basal y por síndrome constitucional. En la exploración física destaca la presencia de un soplo en el foco aórtico. Se hace una ecografía transtorácica (ETT) que no es conclu-

Correspondencia:
Alicia Hernández Torres.
Servicio MI Infecciosas Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Carretera Madrid- Cartagena, S/N. 30120. El Palmar. Murcia.
Departamento Medicina Interna. Área de Infecciosas. Universidad de Murcia.
E-mail: maliht_1@hotmail.com

yente y, mediante un ecocardiograma transesofágico (ETE) se objetiva una aórtica engrosada y un prolapsos parcial del velo coronario derecho con imágenes muy móviles compatibles con vegetaciones, pseudoaneurisma micótico en la unión mitroaórtica e insuficiencia aórtica grave; se instaura entonces tratamiento empírico con ceftriaxona, cloxacilina, ampicilina y gentamicina, obteniendo 10 días más tarde los resultados de microbiología (2 de 3 hemocultivos positivos para *C. albicans* resistente a azoles). Se sustituye entonces el tratamiento por anfotericina B convencional 0,7 mg/kg/día (50 mg diarios) y 5-flucitosina (25 mg/kg 4 veces al día) y se remite a nuestro hospital para cirugía de reemplazo valvular, que se realiza el 13/01/2006 (con resección valvular e implante de válvula protésica y limpieza del absceso de la unión mitroaórtica); el cultivo de la válvula fue negativo y la evolución adecuada en el postoperatorio inmediato, salvo leve deterioro de la función renal. Completa 6 semanas de tratamiento con ambos fármacos y es dado de alta en tratamiento con fluconazol (200 mg cada 12 horas), que se mantiene durante 3 años. Actualmente asintomático.

Caso 2. Mujer de 28 años diagnosticada en julio de 1999 de lupus eritematoso sistémico (LES), con manifestaciones cutáneas, articulares, Sjögren y Raynaud e ingreso en 2004 (estado gestante de 36 semanas), por proteinuria y deterioro de la función renal, con diagnóstico tras biopsia renal de nefropatía lúpica tipo IV, que obliga a cesárea electiva y administración de inmunosupresores a altas dosis (inicialmente bolos de metilprednisolona y posteriormente de ciclofosfamida), con mejoría progresiva de la función renal. Siete días después de ser dada de alta consulta por tos productiva, fiebre de alto grado y disnea progresiva, con hallazgo en las exploraciones complementarias de nuevo deterioro de la función renal, anemia, derrame pericárdico ligero, derrame pleural bilateral e infiltrado basal derecho, por lo que se instaura antibioterapia de amplio espectro y se canaliza catéter femoral derecho iniciando hemodiálisis. En las siguientes 24 horas sufre empeoramiento clínico, con cuadro de hemoptisis e insuficiencia respiratoria aguda, que requiere ingreso en UCI, intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica, con tendencia a la sobrecarga de volumen y fracaso renal establecido que precisa de hemodiálisis diaria y posteriormente plasmaféresis, anemia progresiva secundaria a hematoma perirrenal, y administración de nuevos bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida. Tras 25 días de estancia en UCI y estabilidad hemodinámica y respiratoria, la paciente pasa a planta de hospitalización convencional, donde presenta fiebre mantenida, con hemocultivos seriados negativos, por lo que se inicia antibioterapia de amplio espectro con meropenem y teicoplanina. El día 25/12/04 informan de un hemocultivo positivo para *C. parapsilosis*, por lo que se añade al tratamiento anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día y se realiza ETE, en la que se objetiva una excrecencia a nivel de la válvula aórtica sugestiva de endocarditis de Libmann Sachs, sin poder descartar que se trate de una endocarditis infecciosa, por lo que se mantiene el tratamiento durante 6 semanas, con posterior tratamiento de mantenimiento con fluconazol 100 mg/día durante dos años. Actualmente asintomática.

Caso 3. Varón de 36 años, ADVP hasta 2 años antes del ingreso, con historia dudosa de cardiopatía reumática en su juventud, antecedente de linfoma histiocítico estadio IVb en remisión completa y VHC positivo. Ingresó en mayo de 2001 por cuadro febril de dos semanas de evolución; a la exploración destaca la presencia de artritis en el tobillo izquierdo, así como de soplo sistólico III/VI y diastólico II/VI en foco aórtico. A su ingreso se extraen dos parejas de hemocultivos (HC) y se inicia tratamiento empírico con cloxacilina y gentamicina. Seis días más tarde informan desde Microbiología de aislamiento en ambas parejas de HC de *C. parapsilosis*, informan desde Microbiología del aislamiento en ambas parejas de HC por lo que se inicia anfotericina B liposomal (2 mg/kg/día) y se realiza ETT que muestra una gran vegetación en la válvula aórtica; el 8 de junio se interviene, realizando resección de las sigmoideas, con implantación de una válvula metálica (en el cultivo de la verruga también se obtiene crecimiento de *C. parapsilosis*). El paciente evoluciona de forma favorable, se mantiene la anfotericina liposomal durante 6 semanas y posteriormente recibe tratamiento con fluconazol (200 mg/día), que se mantiene hasta diciembre de 2003, fecha en que reingresa por fiebre y dolor torácico; se extraen HC en los que se objetivará crecimiento de *Enterococcus faecalis* y se solicita un ecocardiograma, que muestra una masa vegetante en la válvula aórtica. La evolución clínica inicial tras la instauración del tratamiento antibiótico con ampicilina y ceftriaxona es excelente, pero en el día 24 del mismo aparece clínica compatible con edema agudo de pulmón; se realiza un ecocardiograma de urgencia que muestra una dehiscencia completa de la válvula aórtica, por lo que se solicita un ecocardiograma. El paciente fallece durante el acto quirúrgico.

Caso 4. Varón de 77 años, portador de marcapasos VDD, fumador, antecedente de cistectomía radical en octubre de 2003 en su hospital de referencia por carcinoma urotelial que, en el mes posterior a la cirugía, y en el seno de tratamiento antibiótico con amoxicilina-clavulánico y ciprofloxacino, presenta fiebre persistente y síndrome constitucional, por lo que reingresa a principios de diciembre. Se extraen entonces hemocultivos seriados y se inicia tratamiento empírico con imipenem, pese a lo cual sufre deterioro hemodinámico progresivo y se decide ingreso en UCI el 6/12, donde se realiza ETT, en la que se objetiva un conglomerado de vegetaciones de gran tamaño adheridas al cable del marcapasos, recibiendo al día siguiente el aviso de Microbiología de crecimiento en todos los hemocultivos de *Candida* sp. Ante esta situación, se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal y se traslada la extracción quirúrgica a este hospital para cirugía, realizando el día 17 de diciembre la extracción quirúrgica de ambos cables, con colocación de marcapasos epicárdico, a pesar de lo cual el paciente evoluciona de forma desfavorable y muere 13 días más tarde en situación de shock séptico.

Caso 5. Mujer de 53 años, con antecedente de fibrilación auricular crónica y cardiopatía reumática, con realización de valvuloplastia mitral en el año 2000 por estenosis grave y sustitución valvular aórtica en el 2003 con colocación de prótesis metálica por estenosis aórtica grave. Ingresó en noviembre de 2006 por fiebre prolongada tras la administración de la va-

cuna antigripal y sospecha de miocarditis, con imagen en ETT y ETE de una masa móvil adherida a la prótesis aórtica, que generaba estenosis grave de la misma; nos informan del crecimiento en tres parejas de HC de *Staphylococcus coagulasa* negativo, y en otras 2 de *C. albicans*. Se inicia entonces tratamiento con vancomicina, fluconazol y anfotericina B (que se mantiene 7 días) y se realiza cirugía de recambio valvular, con crecimiento también en el cultivo de la verruga de *C. albicans*. Sufre un postoperatorio tórpido, con varios episodios de fibrilación auricular mal tolerados y episodio posterior de fibrilación ventricular que revierte tras cardioversión eléctrica, requiriendo implantación de DAI. Se mantiene el fluconazol a dosis altas durante 6 semanas, y posteriormente dosis de mantenimiento (200 mg/12 horas) hasta su suspensión a los 3 años (diciembre de 2009). En marzo de 2011, un año y tres meses tras la suspensión del fluconazol, la paciente reingresa por fiebre de tres meses de evolución y artritis séptica del tobillo derecho; a su ingreso se extraen hemocultivos seriados y se inicia tratamiento empírico con ampicilina, cloxacilina, gentamicina y fluconazol, obteniendo a las 48 horas los resultados de los hemocultivos (todos ellos positivos para *C. albicans*) con imagen en la ETE compatible con una gran vegetación en la prótesis aórtica y vegetaciones en el cable del DAI. Se inicia entonces anfotericina B liposomal y 5-flucitosina (el mismo día del inicio del tratamiento la paciente sufre un episodio de IAM anteroapical probablemente secundario a embolismo séptico) y se propone para cirugía urgente, con mala evolución en el postoperatorio inmediato, falleciendo a las 72 horas.

DISCUSIÓN

Las endocarditis fúngicas representan un bajo porcentaje del total de las endocarditis, aunque se describe un aumento en el número de casos, suponiendo hoy día entre el 1 y el 6%, y alcanzando incluso en algunas series hasta un 10% del total de casos de endocarditis sobre prótesis^{1,2}. Dentro de este subgrupo de endocarditis, las debidas a *Candida* sp. son las más frecuentes (50-70% del total de endocarditis por hongos)^{1,3}. La endocarditis candidiásica es una entidad por tanto poco frecuente pero que requiere especial atención por su elevada morbilidad y mortalidad. Además, su frecuencia es cada vez mayor como consecuencia del aumento en el número de pacientes inmunocomprometidos, con prótesis valvulares, portadores de marcapasos o de catéteres venosos centrales, y que reciben antibioterapia de amplio espectro⁴.

En nuestra revisión, la edad media de los pacientes fue de 54 años, algo mayor que la encontrada en otros estudios¹, con una ratio hombre-mujer de 3:2. Dos de los cinco casos fueron producidos por *C. albicans* (40%), otros dos por *C. parapsilosis* (40%) y en uno de ellos (20%) no se informó la especie de *Candida*; esta representación de las distintas especies coincide con lo publicado en la literatura, según la cual *C. albicans* es la especie más frecuentemente aislada (40-50% de los casos de endocarditis candidiásica), seguida de *C. parapsilosis* (33%), *Candida glabrata* y *Candida tropicalis*^{4,5}.

En otro tiempo, la adicción a drogas por vía parenteral era

considerada uno de los factores más importantes para el desarrollo de endocarditis candidiásica; sin embargo esta vía de consumo de drogas es cada vez menos frecuente, así como el consumo de heroína marrón, por lo que la prevalencia de este factor de riesgo es cada vez menor, y de hecho en nuestra serie no lo encontramos en ningún caso. Los factores de riesgo que nosotros encontramos en nuestros pacientes fueron la presencia de disfunción valvular, la presencia de prótesis valvular o presencia de marcapasos, la cirugía previa, la inmunosupresión, el uso previo de antibióticos de amplio espectro o el uso de catéteres vasculares, factores similares a los descritos por otros autores^{3,4}. En uno de los pacientes no encontramos claros factores predisponentes, aunque la adicción previa a drogas por vía parenteral y la dudosa historia de cardiopatía reumática podrían hacernos pensar en una candidemia transitoria que anidara en una válvula dañada, en cuya superficie las colonias de *Candida* tendrían un crecimiento lento y con susceptibilidad reducida a antifúngicos, y donde podrían permanecer durante meses hasta el diagnóstico, en el momento en el que las vegetaciones sean lo suficientemente grandes como para verse por ecocardiografía o para embolizar a distancia^{3,6}. No obstante, hasta en un 2-4% de los casos publicados no se encuentran claros factores de riesgo^{1,3}. En tres de los pacientes de nuestra cohorte (60%), la endocarditis se desarrolló sobre una válvula natural (sin disfunción previa conocida en dos de ellos) y en los otros dos casos sobre dispositivos intravasculares (en uno sobre una prótesis valvular aórtica y sobre el cable del DAI, y en el otro sobre el cable del marcapasos). No parece por tanto un requisito fundamental la presencia de anomalías anatómicas valvulares, como se había creído hasta ahora; el hecho además de que todos los casos de endocarditis sobre válvulas que hemos recogido sean endocarditis izquierdas en pacientes con predisposición a traumatismos del endotelio en el lado derecho (ADVP, catéteres venosos) sugiere que intervienen otros muchos factores³.

En cuanto a la forma de presentación, a excepción del primer enfermo, todos debutaron con fiebre prolongada (80%), asociada a fenómenos embólicos en dos de ellos (40%), síndrome constitucional también en dos de los casos (40%) y clínica de descampensación cardíaca en el primero (20%). En las series publicadas, el claro predominio de las complicaciones (sobre todo de los fenómenos neuroembólicos, como consecuencia del gran tamaño y friabilidad de las vegetaciones por *Candida* sp) sobre los estigmas clásicos de endocarditis hace difícil el pensar en el diagnóstico^{7,8}. En 3 de los 5 casos (60%) las vegetaciones eran de gran tamaño, fácilmente visibles mediante la ecografía transtorácica, mientras que en los dos casos restantes fue necesaria la realización de ETE para la visualización de las mismas. Estos datos coinciden también con los publicados en la literatura, que indican una sensibilidad de la ETT del 44-62%, que mejora de forma significativa con los estudios transesofágicos, hasta un 94-100%⁹. Los hemocultivos fueron positivos en todos los casos, dado el aumento de sensibilidad en los últimos años (73% según Falcone et al.⁴ frente al 54% en el estudio de Ellis et al.³) y en dos de ellos lo fueron también los cultivos del tejido valvular resecaado (en otro de los casos no se

aisló *Candida* en el cultivo de la vegetación, en otro el paciente falleció en el acto quirúrgico, y en el tercero no se realizó cirugía de sustitución valvular). En ninguno de los casos se realizaron otras técnicas diagnósticas, tales como la PCR o detección de manano/anticuerpos antimanano o (1,3)- β -D-glucano. La detección de antígenos séricos posee un alto valor predictivo negativo, como se demuestra en un estudio reciente, en el que se evaluaron 30 casos de endocarditis candidiásica; en todos ellos, al menos uno de los dos tests (manano/anticuerpos antimanano o (1,3)- β -D-glucano) fue positivo. No obstante, no se pueden extraer conclusiones en este estudio respecto al papel que en el diagnóstico de endocarditis por *Candida* sp puedan tener estas técnicas, ya que todos los pacientes en los que se llevaron a cabo tenían ya un diagnóstico de endocarditis candidiásica en el momento de la inclusión en el estudio¹⁰.

El tratamiento fue en todos los casos, siguiendo las recomendaciones actuales^{11,12}, anfotericina B con o sin 5-fluocitosina durante un período mínimo de 6 semanas, salvo en el último caso, en que se administra en el primer episodio de infección valvular anfotericina B durante tan sólo una semana y se mantiene en todo momento fluconazol a dosis altas. Otra opción sería el uso de una equinocandina, a dosis más altas que las habitualmente empleadas en el tratamiento de la candidemia^{11,12}. Sabemos que, dentro de los biofilms, *C. albicans* tiene un menor contenido de colesterol en la membrana celular, con una menor expresión de los genes que regulan la síntesis de colesterol, sobreexpresión de los genes implicados en el metabolismo de aminoácidos y nucleótidos y sobreexpresión de bombas de flujo. Estas alteraciones llevarían a pensar en una pobre actividad de antifúngicos como el fluconazol y la anfotericina a dicho nivel^{13,14}. Efectivamente, estudios recientes han demostrado una actividad reducida de anfotericina B frente a los biofilms de *Candida*, con una pobre penetración en las vegetaciones en modelos experimentales, a diferencia de lo que se ha demostrado con caspofungina y anidulafungina, que podrían jugar un papel importante en el tratamiento de estas endocarditis^{15,16}. Así, en una revisión reciente de 33 casos de endocarditis por *Candida*, más de un tercio de los pacientes recibieron nuevos agentes antifúngicos, particularmente caspofungina, y la mortalidad fue similar a la de aquellos que recibieron regímenes con anfotericina B¹⁷. Se han publicado otros casos de pacientes con buena respuesta al tratamiento con equinocandinas solas o en combinación, incluso sin la realización de cirugía de sustitución valvular. Por otra parte, los cambios en relación con el glucano o con la integridad de la pared celular podrían limitar también la actividad de las equinocandinas sobre los biofilms de *Candida*. Como consecuencia de ello, una opción razonable de tratamiento podría ser también la combinación de la anfotericina B con una equinocandina^{13,18}. No obstante, el tratamiento de elección sigue siendo tanto anfotericina B con o sin 5-fluocitosina, como una equinocandina en monoterapia, dado que no hay estudios randomizados que demuestren que estos agentes, a pesar de su actividad fungicida y su buena penetración en biofilms, sean superiores¹². El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 6 semanas tras la cirugía.

Independientemente del tratamiento antifúngico, la cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento, probablemente por el alto riesgo embólico y la dificultad para esterilizar las vegetaciones fúngicas, tal y como demostraron Steinbach et al., en cuyo metanálisis la monoterapia sin cirugía fue el principal predictor de mal pronóstico¹⁹. No obstante, en muchas ocasiones aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía son los pacientes con mayor gravedad, lo cual explicaría la mayor mortalidad de esta cohorte. Steinbach et al., muestran además que la mortalidad en pacientes tratados con tratamiento antifúngico combinado pero sin cirugía es la misma que en pacientes en los que se lleva a cabo cirugía de reemplazo valvular, al igual que se demuestra en el estudio de Pierrotti et al., en el que se observa no obstante una tendencia a una menor mortalidad en el segundo grupo¹. Nguyen et al. no encontraron un mejor pronóstico en aquellos pacientes con endocarditis protésica por *Candida* sp. no complicada que fueron intervenidos frente a aquellos que recibieron sólo terapia antifúngica (tanto en monoterapia como en combinación)²⁰; no obstante, el número de pacientes incluidos en este estudio fue muy pequeño, y la mayoría recibieron terapia supresora a largo plazo, lo que pudo prevenir las recaídas y disminuir la mortalidad. En todos los pacientes de nuestra serie se realizó, según las recomendaciones, cirugía de reemplazo valvular o extracción de dispositivos intravasculares^{11,17,21}, salvo en el caso número 2, en el que se optó por un tratamiento conservador por la duda de que pudiera tratarse de una endocarditis de Libmann Sachs. A todos los pacientes que sobrevivieron al episodio agudo se les mantuvo posteriormente un tratamiento supresor con fluconazol durante un mínimo de dos años, a dosis comprendidas entre 100 y 400 mg/día, siguiendo las recomendaciones de la literatura, indicado especialmente en aquellos enfermos en los que no se puede realizar cirugía de recambio, bien por razones médicas o por cuestiones de técnica quirúrgica^{6, 22,24}.

Indicado especialmente en aquellos enfermos en los que no se puede realizar la mortalidad de los pacientes con endocarditis por *Candida* sp ha decrecido en los últimos años como consecuencia de los avances en el tratamiento, aunque sigue siendo mayor que la de los enfermos con endocarditis por otras etiologías. En nuestra serie la mortalidad global fue del 60%. No obstante, en el caso nº 3, el fallecimiento no estuvo relacionado con la endocarditis por *Candida* sp. (fallece en el seno de un nuevo episodio de endocarditis, esta vez por *E. faecalis*). La muerte en los otros dos casos sí tuvo una relación directa con la endocarditis por *Candida* sp. (reduciéndose así la mortalidad de nuestra cohorte al 40%, cifra que coincide con las de publicaciones recientes^{1,3-5}); el primer paciente muere en la fase aguda, tras la cirugía, y en el caso de la última paciente fallece por un nuevo episodio de endocarditis candidiásica. Las recaídas son una complicación que acontece hasta en el 30-40% de los pacientes con endocarditis candidiásica, y pueden ocurrir hasta 9 años tras el primer episodio^{3,4}; la razón de que ocurran no está clara, pero parece que el antecedente de fenómenos embólicos podría explicarlo, pues supone un foco intravascular que puede acabar alcanzando de nuevo la prótesis, así como la dificultad de los antifúngicos para alcanzar

buenas concentraciones dentro de las vegetaciones, o la presencia de biopelículas²⁵. El hecho de que esta paciente hubiera recibido anfotericina B durante sólo una semana y continuara con fluconazol como tratamiento de la endocarditis podría haber influido en el curso clínico, ya que el tratamiento en fase aguda con fluconazol en monoterapia se asocia con una mortalidad o recaída del 42%, por lo que no se recomienda como tratamiento de la endocarditis candidiásica en fase aguda²⁴. Además, en esta enferma la recaída tuvo lugar tras la suspensión del tratamiento supresor con fluconazol, lo que nos lleva a plantearnos la necesidad de, en determinadas circunstancias (y principalmente en aquellos pacientes en los que no se ha realizado cirugía), mantener el tratamiento supresor de por vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis 1995-2000. *Chest* 2002; 122: 302-10.
- Gordon S, Keys T. Bloodstream infections in patients with prosthetic cardiac valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7:2.
- Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32:50-62.
- Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, Grossi P, Minoli L, Ravasio V et al. Italian Study on Endocarditis. *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine* 2009; 88: 160-8.
- Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, et al; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group (ICE-PCS). *Candida* Infective Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 519-29.
- Venditti M. Clinical aspects of invasive candidiasis: endocarditis and other localized infections. *Drugs* 2009; 69:39-43.
- Hauser M, Hess J, Belohradsky BH. Treatment of *Candida albicans* endocarditis: case report and a review. *Infection* 2003; 31: 125-7.
- Fowler V Jr, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections (chapter 77). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
- Shively BK, Gurele FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:391.
- Lefort A, Chartier L, Sendid B, Wolff M, Mainardi JL, Podglajen J et al. Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E99-E109.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
- Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:345-61.
- Pai MP. Antifungal combinations against simulated *Candida albicans* endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2629-31.
- D'Enfert C. Biofilms and their role in the resistance of pathogenic *Candida* to antifungal agents. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 465-70.
- Utlej JR, Mills J, Roe BB. The role of valve replacement in the treatment of fungal endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 255-8.
- Bachmann SP, VandeWalle K, Ramage C, Patterson TF, Wickes BL, Graybill JR et al. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3591-6.
- Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB et al; American Heart Association. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 458-77.
- Piñar D, Reus S, Pérez P, Quiles JA. Conservative Management with new antifungals in a case of *Candida* prosthetic valve endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:64-74.
- Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, Fowler VG, Corey GR, Lie JS et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect* 2005; 51:230-47.
- Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. *Candida* prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22:262-7.
- Halawa A, Henry PD, Sarubbi FA. *Candida* endocarditis associated with cardiac rhythm management devices: review with current treatment guidelines. *Mycoses* 2011; 54:e168-74.
- Baddour LM. Long-term suppressive therapy for fungal endocarditis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1338-9.
- Baddour LM. Long-term suppressive therapy for *Candida parapsilosis*-induced prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:773-5.
- Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:237-9.
- Johnston PG, Lee J, Domanski M, Dressler F, Tucker E, Rothenberg M et al. Late recurrent *Candida* endocarditis. *Chest* 1991; 99: 1531-3.