

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de la endocarditis infecciosa

Aprobada por la Asociación Europea de Cirugía Cardiotorácica (EACTS) y la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Gilbert Habib* (coordinador) (Francia), Patrizio Lancellotti* (coordinador) (Bélgica), Manuel J. Antunes (Portugal), Maria Grazia Bongiorni (Italia), Jean-Paul Casalta (Francia), Francesco del Zotti (Italia), Raluca Dulgheru (Bélgica), Gebrine El Khoury (Bélgica), Paola Anna Erba^a (Italia), Bernard Iung (Francia), Jose M. Miró^b (España), Barbara J. Mulder (Países Bajos), Edyta Plonska-Gosciniak (Polonia), Susanna Price (Reino Unido), Jolien Roos-Hesselink (Países Bajos), Ulrika Snygg-Martin (Suecia), Franck Thuny (Francia), Pilar Tornos Mas (España), Isidre Vilacosta (España) y José Luis Zamorano (España)

Revisores del documento: Cetin Erol (coordinador de revisión de GPC) (Turquía), Petros Nihoyannopoulos (coordinador de revisión de GPC) (Reino Unido), Victor Aboyans (Francia), Stefan Agewall (Noruega), George Athanassopoulos (Grecia), Saide Aytekin (Turquía), Werner Benzer (Austria), Héctor Bueno (España), Lidewij Broekhuizen (Países Bajos), Scipione Carerj (Italia), Bernard Cosyns (Bélgica), Julie de Backer (Bélgica), Michele de Bonis (Italia), Konstantinos Dimopoulos (Reino Unido), Erwan Donal (Francia), Heinz Drexel (Austria), Frank Arnold Flachskampf (Suecia), Roger Hall (Reino Unido), Sigrun Halvorsen (Noruega), Bruno Hoen^b (Francia), Paulus Kirchhof (Reino Unido/Alemania), Mitja Lainscak (Eslovenia), Adelino F. Leite-Moreira (Portugal), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Carlos A. Mestres^c (España/Emiratos Árabes Unidos), Massimo F. Piepoli (Italia), Prakash P. Punjabi (Reino Unido), Claudio Rapezzi (Italia), Raphael Rosenhek (Austria), Kaat Siebens (Bélgica), Juan Tamargo (España) y David M. Walker (Reino Unido)

*Representante de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM)

^bRepresentante de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID)

^cRepresentante de la Asociación Europea de Cirugía Cardiotorácica (EACTS)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.12.001>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:7-10.

*Autores para correspondencia:

Service de Cardiologie, C.H.U. De La Timone, Bd. Jean Moulin, 13005 Marsella, Francia. Correo electrónico: gilbert.habib2@gmail.com (G. Habib).

University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Lieja, Bélgica, y GVM Care and Research, E.S. Health Science Foundation, Lugo, Ravenna, Italia.

Correo electrónico: plancellotti@chu.ulg.ac.be (P. Lancellotti).

Se puede consultar en el apéndice las filiaciones de los coordinadores de sección.

Los miembros del Comité de la ESC para la Elaboración de GPC y los revisores del documento representantes de las sociedades nacionales de cardiología aparecen listados en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: Asociación de Cuidados Cardiovasculares Agudos (ACCA), Asociación Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR), Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI), Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA) y Asociación de Insuficiencia Cardíaca (HFA).

Consejos: Consejo para la Práctica de la Cardiología (CCP), Consejo de Enfermería Cardiovascular y Profesiones Afines (CCNAP) y Consejo para la Atención Cardiovascular Primaria (CCPC).

Grupos de Trabajo: Farmacoterapia Cardiovascular, Cirugía Cardiovascular, Cardiopatía Congénita en el Adulto, Enfermedad Miocárdica y Pericárdica, Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha, Trombosis y Valvulopatías.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para gestionar tales permisos.

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que haya alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la guía de práctica clínica (GPC) de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y las GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines

© The European Society of Cardiology 2015. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Endocarditis • Imagen cardíaca • Valvulopatía • Ecocardiografía • Pronóstico • Guías de práctica clínica • Infección • Imagen de cardiología nuclear • Cirugía cardíaca • Dispositivo cardíaco • Válvulas cardíacas protésicas • Cardiopatía congénita • Embarazo • Profilaxis • Prevención

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas	3	23
1. Preámbulo	3	24
2. Justificación y alcance del problema	4	24
3. Prevención	4	24
3.1. Antecedentes	4	24
3.2. Población en riesgo	5	24
3.3. Situaciones y procedimientos de riesgo	6	24
3.3.1. Procedimientos dentales	6	24
3.3.2. Otros procedimientos de riesgo	6	24
3.4. Profilaxis en procedimientos dentales	6	24
3.5. Profilaxis en otros procedimientos (no dentales).....	6	24
3.5.1. Procedimientos del tracto respiratorio	6	24
3.5.2. Procedimientos del tracto gastrointestinal o genitourinario	6	24
3.5.3. Procedimientos dermatológicos u osteomusculares ..	6	24
3.5.4. Perforación corporal (<i>piercing</i>) y tatuajes	6	24
3.5.5. Intervenciones cardíacas o vasculares	7	24
3.5.6. Endocarditis infecciosa asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos.....	7	24
4. Equipo multidisciplinario de endocarditis	7	25
5. Diagnóstico.....	8	25
5.1. Características clínicas.....	8	25
5.2. Hallazgos de laboratorio.....	9	25
5.3. Técnicas de imagen	9	25
5.3.1. Ecocardiografía	9	25
5.3.2. Tomografía computarizada multicorte.....	10	25
5.3.3. Imagen por resonancia magnética	11	25
5.3.4. Imagen de cardiología nuclear	11	25
5.4. Diagnóstico microbiológico	11	25
5.4.1. Endocarditis infecciosa con hemocultivo positivo	11	25
5.4.2. Endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo ...	12	25
5.4.3. Diagnóstico histológico de la endocarditis infecciosa ...	12	25
5.4.4. Propuesta de algoritmo diagnóstico microbiológico en caso de sospecha de endocarditis infecciosa	12	25
5.5. Criterios diagnósticos	12	25
6. Valoración pronóstica en el momento del ingreso	14	25
7. Terapia antimicrobiana: principios y métodos	15	25
7.1. Principios generales.....	15	25
7.2. Estreptococos orales sensibles a la penicilina y estreptococos del grupo <i>bovis</i>	16	25
7.3. Estreptococos orales resistentes a la penicilina y estreptococos del grupo <i>bovis</i>	16	25
7.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , estreptococos betahemolíticos (grupos A, B, C y G)	16	25
7.5. <i>Granulicatella</i> y <i>Abiotrophia</i> (anteriormente estreptococos nutricionalmente deficientes)	16	25
7.6. <i>Staphylococcus aureus</i> y estafilococos coagulasa negativos	16	25
7.7. Estafilococos resistentes a meticilina y vancomicina.....	19	25
7.8. <i>Enterococcus</i> spp.....	19	25
7.9. Bacterias Gram negativas	19	25
7.9.1. Del grupo HACEK	19	25
7.9.2. De otros grupos (no HACEK).....	20	25
7.10. Endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo	20	25
7.11. Hongos	20	25
7.12. Tratamiento empírico	21	25
7.13. Tratamiento de la endocarditis infecciosa con antibiótico parenteral para pacientes ambulatorios	21	25
8. Endocarditis infecciosa en la válvula nativa izquierda: complicaciones y manejo	21	25
8.1. Insuficiencia cardiaca	22	25
8.1.1. Insuficiencia cardiaca en la endocarditis infecciosa ...	22	25
8.1.2. Indicaciones y planificación de la cirugía en presencia de insuficiencia cardiaca en la endocarditis infecciosa	23	25
8.2. Infección incontrolada	23	25
8.2.1. Infección persistente	24	25
8.2.2. Extensión perivalvular en la endocarditis infecciosa...24	24	25
8.2.3. Indicaciones y planificación de la cirugía en presencia de infección incontrolada en la endocarditis infecciosa.....	24	25
8.2.3.1. Infección persistente	24	25
8.2.3.2. Signos de infección localmente incontrolada ..24	24	25
8.2.3.3. Infección por microorganismos con poca probabilidad de control mediante terapia antimicrobiana	24	25
8.2.3. Prevención de la embolia sistémica	24	25
8.3.1. Complicaciones embólicas en la endocarditis infecciosa	24	25
8.3.2. Predicción del riesgo de embolia.....	25	25
8.3.3. Indicaciones y planificación de la cirugía para la prevención de embolias en la endocarditis infecciosa..25	25	25
9. Otras complicaciones de la endocarditis infecciosa	25	25
9.1. Complicaciones neurológicas.....	25	25
9.2. Aneurismas infecciosos.....	26	25
9.3. Complicaciones esplénicas	27	25
9.4. Miocarditis y pericarditis	27	25
9.5. Alteraciones del ritmo y la conducción cardíacas	27	25
9.6. Manifestaciones osteomusculares	27	25
9.7. Insuficiencia renal aguda	28	25
10. Tratamiento quirúrgico: principios y métodos	28	25
10.1. Valoración del riesgo quirúrgico	28	25
10.2. Manejo preoperatorio y perioperatorio	28	25
10.2.1. Coronariografía	28	25
10.2.2. Infección extracardíaca	28	25
10.2.3. Ecocardiografía intraoperatoria	28	25
10.3. Estrategia quirúrgica y técnicas	28	25
10.4. Complicaciones posoperatorias	29	25
11. Resultado después del alta: seguimiento y pronóstico a largo plazo	29	25
11.1. Recurrencias: recaídas y reinfecciones	29	25
11.2. Seguimiento a corto plazo	30	25
11.3. Pronóstico a largo plazo	30	25
12. Manejo de situaciones específicas	30	25
12.1. Endocarditis en válvula protésica	30	25
12.1.1. Definición y fisiopatología	30	25
12.1.2. Diagnóstico	30	25
12.1.3. Pronóstico y tratamiento	31	25
12.2. Endocarditis infecciosa de dispositivos electrónicos cardíacos implantables	31	25
12.2.1. Introducción	31	25
12.2.2. Definición de las infecciones de dispositivo cardíaco	31	25
12.2.3. Fisiopatología	31	25
12.2.4. Factores de riesgo	32	25
12.2.5. Microbiología	32	25
12.2.6. Diagnóstico	32	25
12.2.7. Tratamiento	32	25
12.2.8. Terapia antimicrobiana	32	25
12.2.9. Retirada completa del dispositivo (extracción del dispositivo y electrodos)	32	25
12.2.10. Reimplante	33	25
12.2.11. Profilaxis	33	25
12.3. Endocarditis infecciosa en la unidad de cuidados intensivos	34	25
12.3.1. Organismos	34	25
12.3.2. Diagnóstico	34	25
12.3.3. Manejo	34	25
12.4. Endocarditis infecciosa derecha	34	25
12.4.1. Diagnóstico y complicaciones	34	25
12.4.2. Pronóstico y tratamiento	34	25

12.4.2.1. Terapia antimicrobiana.....	34
12.4.2.2. Cirugía	35
12.5. Endocarditis infecciosa en enfermedades cardíacas congénitas	35
12.6. Endocarditis infecciosa en el embarazo	36
12.7. Tratamiento antitrombótico en la endocarditis infecciosa... <td>36</td>	36
12.8. Endocarditis trombótica no bacteriana y endocarditis asociada a cáncer	37
12.8.1. Endocarditis trombótica no bacteriana	37
12.8.2. Endocarditis infecciosa asociada a cáncer	37
13. Mensajes sobre lo que se debe y lo que no se debe hacer	38
14. Apéndice	39
15. Bibliografía	39

Abreviaturas

3D: tridimensional
ADVP: adicto a drogas por vía parenteral
CC: cardiopatía congénita
CIM: concentración inhibidora mínima
ECN: estafilococo coagulasa negativo
EI: endocarditis infecciosa
EIDC: endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardíaco
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
ETE: ecocardiografía transesofágica
ETNB: endocarditis trombótica no bacteriana
ETT: ecocardiografía transtorácica
EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVN: endocarditis en válvula nativa
EVP: endocarditis en válvula protésica
FDG: fluorodesoxiglucosa
GPC: guía de práctica clínica
i.m.: intramuscular
i.v.: intravenoso
IC: insuficiencia cardíaca
ICE: International Collaboration on Endocarditis
Ig: inmunoglobulina
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
PCR: proteína C reactiva
PET: tomografía por emisión de positrones
RCP: reacción en cadena de la polimerasa
RM: resonancia magnética
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
SPECT: tomografía por emisión monofotónica
TC: tomografía computarizada
UCI: unidad de cuidados intensivos
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VSG: velocidad de sedimentación globular

1. PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de

elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada, teniendo en cuenta no solo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC y las recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su cuidado, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona responsable de sus cuidados.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, ha publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de forma que todas las decisiones se presenten de modo claro y transparente al usuario. Se puede encontrar las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC en la sección de guías de la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el manejo de una entidad concreta (incluido el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y la rehabilitación) según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la elaboración de GPC. Además, llevaron a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando se dispone de datos, se incluye también una estimación de los resultados sanitarios para grandes grupos de población. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los miembros del Grupo de Trabajo y los revisores del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas han sido archivadas y se pueden encontrar en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflictos de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El

Tabla 2

Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Tabla 1

Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC elaboradas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El Comité de la ESC y expertos externos revisan exhaustivamente el documento, tras lo cual lo aprueban todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el Comité de la ESC aprueba el documento final para su publicación en *European Heart Journal*. La elaboración de la presente GPC se realizó tras la meticulosa evaluación del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas y tarjetas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en las páginas web de la ESC. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Asimismo es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica en la vida real se corresponde con las recomendaciones de las guías y de esta forma se completa el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su implementación en la práctica clínica.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. JUSTIFICACIÓN Y ALCANCE DEL PROBLEMA

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad mortal^{1,2}. A pesar de las mejoras en su manejo, la EI sigue estando asociada a gran mortalidad y complicaciones graves. Hasta muy recientemente, las guías sobre EI se basaban fundamentalmente en opiniones de expertos, debido a la baja incidencia de la enfermedad, la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y el escaso número de metanálisis³⁻⁷.

La guía de la ESC de 2009 sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la EI⁸ introdujo algunos conceptos innovadores, como limitar la profilaxis antibiótica a los pacientes de mayor riesgo, un enfoque al cuidado de la EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos y la identificación del momento idóneo para la cirugía. No obstante, hay varias razones que justifican la decisión de la ESC de actualizar la guía previa: la publicación de nuevas series de gran tamaño de EI, incluido el primer estudio aleatorizado sobre tratamiento quirúrgico⁹, algunos avances importantes en los procedimientos de imagen¹⁰, sobre todo en el campo de la imagen de cardiología nuclear, y algunas discrepancias con las guías previas⁵⁻⁸. Además, recientemente se ha subrayado la necesidad de utilizar una estrategia colaborativa que incluya a médicos de atención primaria, cardiólogos, cirujanos, microbiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y, a menudo, otros especialistas, denominados en su conjunto «equipo de endocarditis»^{11,12}, que se desarrolla en esta nueva guía.

El principal objetivo de este Grupo de Trabajo es proporcionar recomendaciones claras y simples que puedan guiar a los profesiona-

les de la salud en la toma de decisiones clínicas. Estas recomendaciones se han obtenido mediante consenso de expertos, después de una revisión exhaustiva de la literatura disponible. Se ha utilizado un sistema de puntuación basado en la evidencia de acuerdo con la clasificación de la fuerza de las recomendaciones y los niveles de evidencia.

3. PREVENCIÓN

3.1. Antecedentes

El principio de la profilaxis antibiótica para la EI se desarrolló basándose en estudios observacionales y modelos animales y estaba dirigido a prevenir la unión de las bacterias al endocardio después de una bacteriemia transitoria tras un procedimiento invasivo. Este concepto llevó a la recomendación de profilaxis antibiótica para un gran número de pacientes con condiciones cardíacas predisponentes sometidos a una amplia gama de procedimientos¹³.

La restricción de la profilaxis antibiótica se inició en 2002 debido a cambios en la concepción fisiopatológica y el análisis sobre el riesgo-beneficio, que se detallan a continuación¹⁴:

- La bacteriemia de bajo grado pero repetitiva es más frecuente durante actividades cotidianas como el cepillado de los dientes, la masticación o la limpieza con seda dental, y es más común en pacientes con mala higiene dental¹⁵. El papel causal de la bacteriemia de bajo grado se demostró en un modelo animal¹⁶. Por lo tanto, el riesgo de EI puede estar más relacionado con las bacteriemias de bajo grado acumuladas durante la vida diaria que con bacteriemias esporádicas de alto grado después de procedimientos dentales.
- La mayoría de los estudios de casos y controles no han documentado asociación entre los procedimientos dentales invasivos y la ocurrencia de EI¹⁷⁻¹⁹.
- El riesgo estimado de EI después de un procedimiento dental es muy bajo. Por lo tanto, la profilaxis antibiótica solo puede evitar un pequeño número de casos de EI, como muestran las estimaciones de 1 caso de EI por cada 150.000 procedimientos dentales con antibióticos y 1/46.000 procedimientos sin protección antibiótica²⁰.
- La administración de antibióticos conlleva un pequeño riesgo de anafilaxia, que puede llegar a ser significativo si se hace un uso generalizado. No obstante, el riesgo de anafilaxia mortal parece ser muy bajo cuando se usa amoxicilina oral²¹.
- El uso generalizado de antibióticos puede favorecer la aparición de microorganismos resistentes¹³.
- La eficacia de la profilaxis antibiótica contra la bacteriemia y la ocurrencia de EI solo se ha probado en modelos animales. El efecto en la bacteriemia en humanos es controvertido¹⁵.
- No hay estudios clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados que hayan investigado la eficacia de la profilaxis antibiótica en la incidencia de EI y es poco probable que se realice un estudio de este tipo, dado el gran número de sujetos necesario²².

En la mayoría de las guías, incluida la de la ESC de 2009^{5,8,23-26}, se ha ido teniendo en cuenta estos aspectos, que han conducido a la restricción de la profilaxis antibiótica a pacientes de riesgo más elevado (pacientes con la mayor incidencia de EI o mayor riesgo de resultados clínicos adversos derivados de la EI).

La guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de 2008 fue un paso más allá y desaconsejó cualquier profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales y no dentales independientemente del grado de riesgo del paciente²⁷. Los autores concluyeron que no había beneficio derivado de la profilaxis antibiótica, que además era muy coste-inefectiva. Estas conclusiones se han cuestionado, ya que el cálculo del riesgo de EI se basa en evidencias de bajo nivel debido a múltiples extrapolaciones^{28,29}.

Hay cuatro estudios epidemiológicos que han analizado la incidencia de EI después de seguir indicaciones estrictas de profilaxis

antibiótica. El análisis de códigos nacionales de altas hospitalarias en Reino Unido en 2000-2010 no ha demostrado un aumento de la incidencia de EI estreptocócica después de la publicación de la guía del NICE de 2008³⁰. La restricción de profilaxis antibiótica produjo un descenso del 78% de las prescripciones antibióticas antes de la atención dental. No obstante, las prescripciones residuales despertaron dudas respecto al uso persistente de profilaxis antibiótica. Un sondeo realizado en 2012 en Reino Unido demostró que la mayoría de los cardiólogos y cirujanos cardiacos consideraban que la profilaxis antibiótica es necesaria para los pacientes con prótesis valvulares o EI previa³¹. Más recientemente, un análisis de datos recogidos en el Reino Unido de 2000 a 2013 ha mostrado un aumento significativo desde 2008 de la incidencia de EI en pacientes tanto de alto como de bajo riesgo³². No obstante, esta relación temporal no debe interpretarse como una consecuencia directa de la guía del NICE. Estos hallazgos pueden estar influidos por factores de confusión, especialmente cambios en el número de pacientes con riesgo de hospitalización y EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Además, los datos microbiológicos no estaban disponibles. Por lo tanto, no se puede saber si este aumento se debe a las especies microbiológicas cubiertas por la profilaxis antibiótica.

Un sondeo prospectivo francés similar, de 1 año y de carácter poblacional, no ha demostrado un aumento de la incidencia de EI, especialmente EI estreptocócica, entre 1999 y 2008, mientras que la profilaxis antibiótica se había restringido a enfermedad de válvula nativa desde 2002³³.

Dos estudios de Estados Unidos no han encontrado un impacto negativo del abandono de profilaxis antibiótica en la enfermedad de válvula nativa en las guías de 2007 de la American Heart Association^{34,35}. Un análisis más reciente a partir de una base de datos administrativa ha encontrado un aumento de la incidencia de hospitalizaciones por EI entre 2000 y 2011, sin cambios significativos después del cambio de recomendaciones en la guía estadounidense de 2007³⁶. Se observó aumento de la incidencia de EI con todos los tipos de microorganismos, pero fue significativo con estreptococos después de 2007³⁶. No se indicaba si esto se debió a estreptococos orales o si los pacientes de riesgo intermedio o alto estaban afectados.

La presente guía mantiene el principio de profilaxis antibiótica para pacientes de alto riesgo por las siguientes razones:

- Las incertidumbres que persisten en relación con el cálculo del riesgo de EI, que desempeñan un papel importante en la guía del NICE.
- El peor pronóstico de la EI en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con válvulas protésicas.
- El hecho de que los pacientes de alto riesgo representan un número mucho menor que los pacientes de riesgo intermedio, lo que reduce el perjuicio potencial debido a efectos adversos de la profilaxis antibiótica.

3.2. Población en riesgo

Los pacientes con mayor riesgo de EI pueden agruparse en tres categorías (tabla 3):

1. Pacientes con una válvula protésica o material protésico usado para valvuloplastia: estos pacientes tienen mayor riesgo de EI y mayor mortalidad por EI y sufren complicaciones más a menudo que los pacientes con válvulas nativas e idéntico patógeno³⁷. Esto se aplica también a las prótesis valvulares transcatéter y los aloinjertos.
2. Pacientes con EI previa: también tienen mayor riesgo de EI de nueva aparición, mayor mortalidad y mayor incidencia de complicaciones que los pacientes con un primer episodio de EI³⁸.
3. Pacientes con cardiopatía congénita (CC) cianótica no tratada y aquellos con CC con shunts posoperatorios paliativos, conductos u

otras prótesis^{39,40}. Después de la reparación quirúrgica sin defectos residuales, el Grupo de Trabajo recomienda profilaxis durante los primeros 6 meses después del procedimiento hasta que se produzca endotelización del material protésico.

Tabla 3

Condiciones cardíacas de mayor riesgo de endocarditis infecciosa para las que se debe considerar profilaxis cuando se realice un procedimiento de alto riesgo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar profilaxis antibiótica para los pacientes en mayor riesgo de EI:	IIa	C
1. Pacientes con cualquier tipo de válvula protésica, incluso transcatéter, o en los que se haya usado algún tipo de material protésico para reparación valvular cardiaca		
2. Pacientes con un episodio de EI previo		
3. Pacientes con CC: Cualquier forma de CC cianótica Cualquier forma de CC reparada con material protésico, ya fuere quirúrgica o percutáneamente, hasta 6 meses tras el procedimiento o de por vida si queda shunt residual o insuficiencia valvular		
La profilaxis antibiótica no está recomendada para otros tipos de valvulopatía o CC	III	C

CC: cardiopatía congénita; EI: endocarditis infecciosa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Aunque las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology recomiendan profilaxis para los receptores de trasplante cardíaco que desarrollen valvulopatía cardíaca, esto no se apoya en evidencias sólidas^{5,25,41} y no está recomendado por el Grupo de Trabajo de la ESC.

La profilaxis antibiótica no está recomendada para pacientes con riesgo de EI intermedia, es decir, con cualquier otra forma de enfermedad de válvula nativa (incluidas las enfermedades más habituales: válvula aórtica bicúspide, prolaps mitral y estenosis aórtica calcificada). No obstante, tanto los pacientes con riesgo intermedio como los que tienen riesgo elevado deben ser informados sobre la importancia de la higiene dental y cutánea¹³ (tabla 4). Las medidas de higiene general también se aplican a los pacientes y trabajadores sanitarios y deberían aplicarse a la población general, ya que la EI ocurre frecuentemente sin haya una cardiopatía conocida.

Tabla 4

Medidas de prevención no específicas que se debe seguir para pacientes de riesgo alto e intermedio

Idealmente se debería aplicar estas medidas a la población general y reforzarlas especialmente para pacientes de alto riesgo:

Higiene dental y cutánea estricta. El seguimiento dental debe darse dos veces al año a pacientes de alto riesgo y anualmente al resto

Desinfección de las heridas

Eliminación o disminución de bacterias crónicas en portadores: piel, orina

Antibióticos curativos para cualquier foco de infección bacteriana

No automedicarse con antibióticos

Medidas estrictas de control de infección en cualquier procedimiento de riesgo

Desaconsejar los piercings y tatuajes

Limitar el uso de catéteres de infusión y procedimientos invasivos siempre que sea posible. Preferir el uso de catéteres periféricos a los centrales y sustituir sistemáticamente los catéteres periféricos cada 3-4 días. Se debe practicar una adherencia estricta a las recomendaciones de manejo de cánulas centrales y periféricas

3.3. Situaciones y procedimientos de riesgo

3.3.1. Procedimientos dentales

Entre los procedimientos de riesgo se incluyen la manipulación de la región gingival o periapical del diente o la perforación de la mucosa oral, como los procedimientos de eliminación del sarro y endodoncia^{15,20} (tabla 5). El uso de implantes dentales suscita cierta preocupación por el riesgo potencial de que haya material extraño en la interfaz entre la cavidad bucal y la sangre. Hay muy pocos datos disponibles⁴². La opinión del Grupo de Trabajo es que no hay evidencia para contraindicar los implantes a todos los pacientes de riesgo. La indicación debería discutirse en cada caso individual. El paciente tiene que ser informado de las incertidumbres y de la necesidad de realizar un seguimiento estrecho.

3.3.2. Otros procedimientos de riesgo

No hay evidencias convincentes de que la bacteriemia resultante de los procedimientos del tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario, incluidos el parto vaginal o por cesárea, o los procedimientos dermatológicos u osteomusculares causen EI (tabla 5).

Tabla 5

Recomendaciones sobre profilaxis de endocarditis infecciosa para los pacientes con mayor riesgo de acuerdo con el tipo de procedimiento

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>A. Procedimientos dentales</i>		
· La profilaxis antibiótica solo se debe considerar ante procedimientos dentales que requieran manipulación de la región gingival o periapical del diente o perforación de la mucosa oral	IIa	C
· No se recomienda profilaxis antibiótica para las inyecciones de anestesia local en tejidos no infectados, tratamiento de caries superficiales, eliminación de suturas, radiografías dentales, colocación o ajuste de dispositivos desmontables de protodoncia, ortodoncia o correctores. Tampoco está recomendada después de la extracción de un diente deciduo o traumatismo en labios y mucosa oral	III	C
<i>B. Procedimientos del tracto respiratorio^c</i>		
· No se recomienda la profilaxis antibiótica para procedimientos del tracto respiratorio, como broncoscopia o laringoscopia, o la intubación transnasal o endotraqueal	III	C
<i>C. Procedimientos gastrointestinales o urogenitales o ETE^c</i>		
· No se recomienda profilaxis antibiótica para gastroscopia, colonoscopia, cistoscopia, parto vaginal o por cesárea o ETE	III	C
<i>D. Procedimientos en piel y tejidos blandos^c</i>		
· No se recomienda profilaxis antibiótica para ningún procedimiento	III	C

ETE: ecocardiografía transesofágica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPara el manejo de infecciones, véase el apartado 3.5.3.

3.4. Profilaxis en procedimientos dentales

La profilaxis antibiótica solo debe considerarse para pacientes que tengan alto riesgo de endocarditis (tabla 3) y vayan a someterse a los procedimientos dentales de riesgo que se enumeran en la tabla 5. No está recomendada en otras situaciones. Las principales dianas de la profilaxis antibiótica en estos pacientes son los estreptococos orales. En la tabla 6 se presenta un resumen de los principales regímenes de profilaxis antibiótica recomendados antes de los procedimientos dentales. Las fluoroquinolonas y los glucopéptidos no están recomenda-

Tabla 6

Profilaxis recomendada para procedimientos dentales de alto riesgo en pacientes de alto riesgo

Situación	Antibiótico	Dosis única 30-60 min antes del procedimiento	
		Adultos	Niños
Sin alergia a penicilina o ampicilina	Amoxicilina o ampicilina*	2 g, oral o i.v.	50 mg/kg, oral o i.v.
Alergia a penicilina o ampicilina	Clindamicina	600 mg, oral o i.v.	20 mg/kg, oral o i.v.

No se debe usar cefalosporinas en pacientes con anafilaxis, angiedema o urticaria después de tomar penicilina o ampicilina, debido a la sensibilidad cruzada.

*Como alternativa, cefalexina 2 g i.v. para adultos o 50 mg/kg i.v. para niños; cefazolina o ceftriaxona 1 g i.v. para adultos o 50 mg/kg i.v. para niños.

dos, porque su eficacia no está clara y por la potencial inducción de resistencias.

Debido a la reactividad cruzada, no se debe usar cefalosporinas en pacientes con anafilaxis, angiedema o urticaria después de la administración de penicilina o ampicilina.

3.5. Profilaxis en otros procedimientos (no dentales)

La profilaxis antibiótica sistemática no está recomendada en procedimientos no dentales. El tratamiento antibiótico solo es necesario cuando se realicen procedimientos invasivos en el contexto de una infección.

3.5.1. Procedimientos del tracto respiratorio

Los pacientes que se enumeran en la tabla 3 que vayan a someterse a un procedimiento invasivo del tracto respiratorio para tratar una infección establecida (drenaje de un absceso) deben recibir un régimen antibiótico que contenga algún fármaco antiestafilocócico.

3.5.2. Procedimientos del tracto gastrointestinal o genitourinario

En caso de infección establecida o cuando la terapia antibiótica esté indicada para prevenir la infección de una herida o la sepsis asociada a un procedimiento gastrointestinal o genitourinario en los pacientes descritos en la tabla 3, es razonable que el régimen antibiótico incluya un agente activo contra enterococos (p. ej., ampicilina, amoxicilina o vancomicina, solo para pacientes que no toleren los betalactámicos). Se ha considerado contraindicación el uso de dispositivos intrauterinos, pero esto se basaba en niveles de evidencia bajos. Actualmente el uso de dispositivos intrauterinos se considera aceptable, especialmente cuando no sea posible utilizar otros métodos anticonceptivos y se trate de mujeres con bajo riesgo de infecciones genitales⁴³.

3.5.3. Procedimientos dermatológicos u osteomusculares

En el caso de los pacientes descritos en la tabla 3 que vayan a someterse a procedimientos quirúrgicos que impliquen piel infectada (incluidos los abscesos orales), estructuras cutáneas o tejido osteomuscular, es razonable que el régimen terapéutico contenga un agente activo contra estafilococos y estreptococos betahemolíticos.

3.5.4. Perforación corporal (piercing) y tatuajes

Estas tendencias sociales en crecimiento son causa de preocupación, especialmente para los pacientes con CC que presentan una sus-

ceptibilidad aumentada a la EI. Los informes de casos de EI después de perforaciones corporales y tatuajes están aumentando, sobre todo cuando las perforaciones afectan a la lengua⁴⁴, aunque el sesgo de publicación puede sobreestimar o subestimar el problema. Actualmente no hay datos disponibles sobre la incidencia de EI después de este tipo de procedimientos ni sobre la eficacia de los antibióticos en la prevención. Es fundamental la educación de los pacientes con riesgo de EI. Se les debe informar sobre los peligros del *piercing* y los tatuajes y se debe desalentar este tipo de procedimientos no solo para los pacientes de alto riesgo, sino también aquellos con enfermedad de válvulas nativas. Si estos procedimientos se llevan a cabo, deben realizarse en condiciones de estricta esterilidad, aunque no está recomendada la profilaxis antibiótica.

3.5.5. Intervenciones cardíacas o vasculares

Se debe considerar una profilaxis antibiótica perioperatoria para los pacientes a los que se vaya a implantar una válvula protésica, cualquier tipo de injerto protésico o marcapasos, debido al riesgo aumentado de infección y resultado adverso⁴⁵⁻⁴⁹ (tabla 7). Los organismos que con más frecuencia causan las infecciones valvulares protésicas tempranas (1 año después de la cirugía) son los estafilococos coagulasa negativos (ECN) y *Staphylococcus aureus*. La profilaxis se debe iniciar inmediatamente antes del procedimiento, repetirse si el procedimiento es largo y terminarse 48 h después. Un estudio clínico aleatorizado ha mostrado la eficacia de 1 g de cefazolina intravenosa (i.v.) en la prevención de las infecciones locales y sistémicas antes de implantar un marcapasos⁴⁵. Se recomienda un cribado preoperatorio de portadores de *S. aureus* nasal antes de la cirugía cardiaca electiva para tratar a los portadores con mupirocina y clorhexidina local^{46,47}. Las técnicas de identificación rápida que usan amplificación génica son útiles para evitar el retraso de la cirugía urgente. El tratamiento local sistemático sin cribado no está recomendado. Está fuertemente recomendado eliminar las fuentes potenciales de sepsis dental al menos 2 semanas antes de implantar una válvula protésica u otro material extraño intracardíaco o intravascular, excepto cuando este último procedimiento sea urgente⁴⁸.

Tabla 7

Recomendaciones sobre profilaxis antibiótica para la prevención de infecciones locales y sistémicas antes de una intervención cardíaca o valvular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda cribado preoperatorio de portadores de <i>Staphylococcus aureus</i> nasal antes de cirugía cardiaca electiva para tratar a los portadores	I	A	46,47
Se recomienda profilaxis perioperatoria antes de colocar un marcapasos o desfibrilador cardioversor implantable	I	B	45
Se debe eliminar las potenciales fuentes de sepsis al menos 2 semanas antes de implantar una válvula protésica u otro material intracardíaco o intravascular extraño, excepto en los procedimientos urgentes	IIa	C	
Se debe considerar la profilaxis antibiótica perioperatoria para pacientes que se sometan a implante quirúrgico o transcatéter de válvula protésica, prótesis intravascular u otro material extraño	IIa	C	
No se recomienda el tratamiento local sistemático sin cribado de <i>S. aureus</i>	III	C	

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

3.5.6. Endocarditis infecciosa asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos

La EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos representa hasta un 30% de todos los casos de EI y se caracteriza por una incidencia creciente y un pronóstico grave, lo que constituye un importante problema de salud^{50,51}. Aunque no se recomienda la administración sistemática de profilaxis antimicrobiana antes de la mayoría de los procedimientos invasivos, es obligatorio tomar medidas asépticas durante la inserción y manipulación de los catéteres venosos y durante los procedimientos invasivos, incluidos los ambulatorios, para reducir la tasa de EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos⁵².

En resumen, esta guía propone continuar la restricción de profilaxis antibiótica a los pacientes con alto riesgo de EI que vayan a someterse a procedimientos dentales de mayor riesgo. Se subraya la importancia de las medidas higiénicas, en particular la higiene oral y cutánea. Los cambios epidemiológicos están marcados por un aumento de la EI debida a estafilococos y la EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos, lo que subraya la importancia de las medidas de control de las infecciones inespecíficas^{51,53}. Esto afecta no solo a los pacientes de alto riesgo, sino que debe ser parte de los cuidados habituales de todos los pacientes, ya que la EI que ocurre en pacientes sin cardiopatía previa conocida hoy tiene una incidencia importante y creciente. Esto significa que, aunque la profilaxis antibiótica deba restringirse a los pacientes de mayor riesgo, las medidas preventivas deben mantenerse o extenderse a todos los pacientes con enfermedad cardíaca. Aunque esta sección de la guía sobre profilaxis de la EI se basa en evidencias débiles, estas recomendaciones se han reforzado recientemente con sondeos epidemiológicos, la mayoría de los cuales no han demostrado un aumento de la incidencia de EI por estreptococos orales⁵³⁻⁵⁵. Su aplicación a los pacientes debe seguir un proceso de toma de decisiones compartido. Algunos de los retos de futuro son tener un conocimiento más profundo de los mecanismos asociados a la infección valvular, adaptar la profilaxis a los cambios epidemiológicos que se están produciendo y realizar sondeos prospectivos específicos sobre la incidencia y las características de la EI.

4. EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO DE ENDOCARDITIS

La EI es una enfermedad que requiere una estrategia colaborativa por las siguientes razones:

- En primer lugar, la EI no es una sola enfermedad, sino que puede tener múltiples presentaciones dependiendo del órgano involucrado, la cardiopatía subyacente (si hay alguna), el microorganismo implicado, la presencia o ausencia de complicaciones y las características del paciente⁸. Ningún médico puede manejar y tratar a un paciente cuyos principales síntomas clínicos pueden ser cardíacos, reumáticos, infecciosos, neurológicos u otros.
- En segundo lugar, se requiere un muy alto grado de experiencia de médicos de diversas especialidades: cardiólogos, cirujanos cardíacos, especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos, neurólogos, neurocirujanos y expertos en CC, entre otros. La ecoardiografía tiene una importancia capital en el diagnóstico y el manejo de la EI. No obstante, otras técnicas de imagen, como la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) multicorte e imagen de cardiología nuclear, también se han demostrado útiles para el diagnóstico, el seguimiento y la toma de decisiones sobre pacientes con EI¹⁰. La inclusión de todos estos especialistas en el equipo es cada vez más importante.
- Por último, alrededor de la mitad de los pacientes con EI se someten a cirugía durante el ingreso hospitalario⁵⁴. La discusión inicial con el equipo quirúrgico es importante y se considera obligatoria en todos los casos de EI complicada (como en la endocarditis con

insuficiencia cardiaca [IC], absceso o complicaciones embólicas o neurológicas).

Por todo ello, la existencia de un equipo multidisciplinario de endocarditis es crucial. Esta estrategia multidisciplinaria ya se ha demostrado útil en el manejo de las valvulopatías¹¹, sobre todo en la selección de pacientes para procedimientos de implante percutáneo de válvula aórtica (estrategia *heart team*, o equipo cardiológico)⁵⁵. En el área de la EI, se ha demostrado que la estrategia multidisciplinaria adoptada en Francia, que incluye tratamiento médico estandarizado, indicaciones quirúrgicas de acuerdo con las recomendaciones de las guías y 1 año de seguimiento estrecho, reduce significativamente la mortalidad a 1 año, del 18,5 al 8,2%¹². Otros autores han documentado recientemente resultados parecidos⁵⁶. Considerando todos estos informes conjuntamente, esta estrategia multidisciplinaria se ha recomendado recientemente como clase IB en la guía de 2014 de la American Heart Association/American College of Cardiology sobre el manejo de pacientes con valvulopatías²⁵.

El presente Grupo de Trabajo sobre manejo de la EI de la ESC respalda firmemente el manejo de pacientes con EI en centros de referencia por equipos especializados («equipo de endocarditis»). Las principales características de este equipo multidisciplinario y las indicaciones correspondientes se resumen en las tablas 8 y 9.

Tabla 8
Características del equipo multidisciplinario de endocarditis

Cuándo derivar a un paciente con EI a un centro de referencia con un equipo multidisciplinario de endocarditis
1. Se debe derivar en una fase temprana a los pacientes con EI complicada (endocarditis con IC, absceso o complicación embólica o neurológica o pacientes con CC) para que sean tratados en un centro de referencia con instalaciones para cirugía inmediata
2. Los pacientes con EI no complicada pueden tratarse inicialmente en un centro que no sea de referencia, pero que debe mantener comunicación regular con el centro de referencia, realizar consultas con el equipo multidisciplinario de endocarditis y, cuando sea necesario, hacer visitas externas al centro de referencia
Características del centro de referencia
1. Debe ser posible el acceso inmediato a procedimientos diagnósticos como ETT, ETE, TC multicorte, RM e imagen nuclear
2. Debe ser posible el acceso inmediato a cirugía cardíaca durante la fase inicial de la enfermedad, sobre todo en caso de EI complicada (IC, absceso, vegetación grande, complicaciones neurológicas y embólicas)
3. Deben estar presentes en el centro diversos especialistas (equipo multidisciplinario de endocarditis), como cirujanos cardíacos, cardiólogos, anestesiologistas, especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos y, cuando estén disponibles, especialistas en valvulopatías, CC, extracción de marcapasos, ecocardiografía y otras técnicas de imagen, así como neurólogos. También se tiene que disponer de instalaciones para neurocirugía y neuroradiología intervencionista
Papel del equipo multidisciplinario de endocarditis
1. El equipo multidisciplinario de endocarditis tiene que reunirse regularmente para discutir casos, tomar decisiones quirúrgicas y definir el tipo de seguimiento
2. El equipo multidisciplinario de endocarditis debe escoger el tipo, la duración y la forma de seguimiento del tratamiento antibiótico según un protocolo estandarizado que siga las guías actuales
3. El equipo multidisciplinario de endocarditis debe participar en registros nacionales o internacionales, informar públicamente sobre la mortalidad y la morbilidad en su centro y participar en programas de mejora de calidad y de asesoramiento a los pacientes
4. El seguimiento tiene que organizarse en forma de visitas ambulatorias con una frecuencia que dependa del estado clínico del paciente (idealmente 1, 3, 6 y 12 meses tras el alta, ya que la mayoría de las complicaciones ocurren en ese periodo ⁵⁷)

CC: cardiopatía congénita; EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; IC: insuficiencia cardiaca; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Tabla 9

Recomendaciones para la derivación de pacientes a un centro de referencia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe evaluar y manejar a los pacientes con EI complicada en una fase temprana de la enfermedad en un centro de referencia, que disponga de instalaciones para cirugía inmediata y cuente con un equipo multidisciplinario de endocarditis que incluya un especialista en enfermedades infecciosas, un microbiólogo, un cardiólogo, especialistas en imagen, un cirujano cardíaco y, si es necesario, un especialista en CC	IIa	B	12,56
En el caso de pacientes con EI no complicada manejados en un centro que no es de referencia, se debe mantener una comunicación regular desde el principio con el centro de referencia y, cuando sea necesario, realizar visitas al centro de referencia	IIa	B	12,56

CC: cardiopatía congénita; EI: endocarditis infecciosa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Características clínicas

La naturaleza diversa y la evolución del perfil epidemiológico de la EI hacen que siga siendo un reto diagnóstico. La historia clínica de la EI es extremadamente variable dependiendo del microorganismo causal, la presencia o ausencia de cardiopatía preexistente, la presencia o ausencia de válvulas protésicas o dispositivos cardíacos y la forma de presentación. Por lo tanto, se debe sospechar la presencia de EI en una gran variedad de situaciones clínicas diferentes. Se puede presentar como una infección aguda de progresión rápida, pero también como una enfermedad subaguda o crónica con febrícula y síntomas no específicos que pueden despistar o confundir la evaluación inicial. Por lo tanto, los pacientes pueden acudir a una gran variedad de especialistas que pueden considerar una amplia gama de diagnósticos alternativos, como infección crónica, enfermedades reumáticas, neurológicas y autoinmunitarias o malignidad. Es muy recomendable que haya una participación temprana de un cardiólogo y un especialista de enfermedades infecciosas para guiar el manejo.

Hasta un 90% de los pacientes presentan fiebre, a menudo asociada con síntomas sistémicos de escalofríos, pérdida de apetito y pérdida de peso. Se detectan soplos cardíacos en hasta un 85% de los pacientes. Hasta un 25% de los pacientes sufren complicaciones embólicas en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, se debe sospechar EI en cualquier paciente que presente fiebre y fenómenos embólicos. Aún se puede observar los signos clásicos de las formas subagudas de EI en países en vías de desarrollo, aunque los signos periféricos de la EI son cada vez más infrecuentes en todas partes, ya que los pacientes suelen presentarse en fases precoces de la enfermedad. No obstante, siguen siendo frecuentes los fenómenos vasculares e inmunitarios como las hemorragias en astilla, las manchas de Roth y la glomerulonefritis. Los émbolos cerebrales, pulmonares o esplénicos ocurren en el 30% de los pacientes, y a menudo son la forma de presentación de la enfermedad⁵⁸. En un paciente febril, la sospecha diagnóstica puede reforzarse por signos de laboratorio que indican infección, como la elevación de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la tasa de sedimentación globular, la leucocitosis, la anemia y la hematuria microscópica. Sin embargo, estos signos carecen de especificidad y no se han integrado en los criterios diagnósticos actuales. La presentación atípica es frecuente en personas de edad avanzada o pacientes con inmunodeficiencia⁵⁹, en los que la fiebre es menos frecuente que en los sujetos jóvenes. Por lo tanto, es

crítico sospechar con anticipación la presencia de EI así como iniciar un rápido despistaje en estos y otros grupos de alto riesgo, como los que tienen CC o válvulas protésicas, para excluir la EI o evitar retrasos en el diagnóstico.

5.2. Hallazgos de laboratorio

Además de las investigaciones microbiológicas y de imagen especializadas, se ha evaluado un gran número de investigaciones de laboratorio y biomarcadores en la sepsis/síndromes sépticos y endocarditis. El gran número de biomarcadores potenciales propuestos refleja la compleja fisiopatología de esta enfermedad, que incluye procesos proinflamatorios y antiinflamatorios, reacciones humorales y celulares, así como trastornos circulatorios y de órganos diana⁶⁰. No obstante, debido a su escaso valor predictivo para el diagnóstico de sepsis y la falta de especificidad para la endocarditis, se ha excluido estos biomarcadores de los criterios diagnósticos principales y solo se usan para facilitar la estratificación del riesgo.

Un gran número de pruebas pueden valorar la gravedad de la sepsis, como el grado de leucocitosis/leucocitopenia, el número de leucocitos inmaduros, la concentración de PCR y procalcitonina, la VSG y los marcadores de disfunción de órganos diana (lactatemia, aumento de la bilirrubina, trombocitopenia y cambios en la concentración sérica de creatinina); sin embargo, ninguno de ellos es diagnóstico de EI⁶¹. Además, algunas investigaciones de laboratorio se usan en sistemas quirúrgicos de puntuación que son relevantes para la estratificación del riesgo de los pacientes con EI, como la bilirrubina, la creatinina y el recuento plaquetario (puntuación Sequential Organ Failure Assessment [SOFA]) y el aclaramiento de creatinina (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation [EuroSCORE] II). Por último, el patrón de aumento de mediadores inflamatorios o complejos inmunitarios puede confirmar, pero no probar, el diagnóstico de EI, incluido el hallazgo de hipocomplementemia en presencia de un aumento del anticuerpo citoplasmático antineutrófilico en la vasculitis asociada a endocarditis o, cuando haya sospecha clínica de infección de electrodo, el hallazgo de laboratorio de una procalcitonina normal y un recuento leucocitario normal en presencia de una PCR o VSG significativamente elevadas⁶².

5.3. Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen, en especial la ecocardiografía, desempeñan un papel crítico tanto en el diagnóstico como en el manejo de la EI. La ecocardiografía también es útil para la evaluación pronóstica de pacientes con EI, para el seguimiento del tratamiento y el seguimiento durante y después de la cirugía⁶³. La ecocardiografía es particularmente útil en la evaluación inicial del riesgo embólico y la toma de decisiones en la EI. La ecocardiografía transesofágica (ETE) tiene un papel principal antes y durante la cirugía (ecocardiografía intraoperatoria). No obstante, la evaluación de los pacientes con EI ya no se limita a la ecocardiografía convencional, sino que debe incluir otras técnicas de imagen como la TC multicorte, la RM, la tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG)/TC y otras modalidades de imagen funcional¹⁰.

5.3.1. Ecocardiografía

La ecocardiografía, ya sea transtorácica (ETT) o ETE, es la técnica de elección para el diagnóstico de la EI y tiene un papel esencial en el manejo y la monitorización de estos pacientes^{64,65}. La ecocardiografía puede realizarse en cuanto exista sospecha de EI. La ETE tiene que hacerse en caso de ETT negativa cuando haya un alto índice de sospecha de EI, sobre todo si la ETT es de calidad subóptima. La ETE también debe realizarse a pacientes con ETT positiva para descartar complicaciones locales. En la tabla 10 y la figura 1 se resumen las indicaciones de la exploración ecocardiográfica para el diagnóstico y seguimiento

Tabla 10

Papel de la ecocardiografía en la endocarditis infecciosa

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>A. Diagnóstico</i>			
Se recomienda ETT como prueba de imagen de primera línea si hay sospecha de EI	I	B	64,65
Se recomienda ETE para todo paciente con sospecha clínica de EI y ETT negativa o no diagnóstica	I	B	64,68-71
Se recomienda ETE para pacientes con sospecha clínica de EI portadores de válvula protésica o dispositivo intracardíaco	I	B	64,71
Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en los siguientes 5-7 días en caso de examen inicial negativo si persiste un alto grado de sospecha clínica de EI	I	C	
Se debe considerar la ecocardiografía en la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	IIa	B	66,67
Se debe considerar la ETE para pacientes con sospecha de EI, incluso cuando el examen por ETT sea positivo, excepto en EI aislada de válvula nativa derecha con ETT de buena calidad y hallazgos ecocardiográficos inequívocos	IIa	C	
<i>B. Seguimiento en tratamiento médico</i>			
Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en cuanto se sospeche una complicación nueva en la EI (soplo nuevo, embolia, fiebre persistente, IC, absceso, bloqueo auriculovertricular)	I	B	64,72
Se debe considerar repetir la ETT y/o la ETE durante el seguimiento de EI no complicada para detectar complicaciones nuevas silentes y monitorizar el tamaño de la vegetación. El momento y la forma (ETT o ETE) de repetir el examen dependen de los hallazgos iniciales, el tipo de microorganismo y la respuesta al tratamiento inicial	IIa	B	64,72
<i>C. Ecocardiografía intraoperatoria</i>			
Se recomienda ecocardiografía intraoperatoria para todos los casos de EI que requieran cirugía	I	B	64,73
<i>D. Despues de completar el tratamiento</i>			
Se recomienda ETT al finalizar el tratamiento antibiótico para evaluar la morfología y la función valvular y cardiaca	I	C	

EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; IC: insuficiencia cardiaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

de los pacientes con sospecha de EI. En pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, la ecocardiografía está justificada por la frecuencia de EI en este contexto, la virulencia del microorganismo y sus efectos devastadores una vez que se produce infección intracardíaca^{66,67}. Para estos pacientes, se debe considerar ETT o ETE según los factores de riesgo individuales del paciente y cómo se ha adquirido la bacteriemia por *S. aureus*^{66,67}.

Hay tres hallazgos ecocardiográficos considerados principales criterios diagnósticos de EI: vegetación, absceso o seudoaneurisma y nueva dehiscencia de una prótesis valvular^{8,64,65} (véase en la tabla 11 las definiciones anatómicas y ecocardiográficas). Actualmente, la sensibilidad de la ETT para el diagnóstico de vegetaciones en válvulas nativas y protésicas es del 70 y el 50% respectivamente, y la de la ETE, del 96 y el 92%^{64,65}. La especificidad descrita tanto de la ETT como de la ETE se encuentra en torno al 90%. La identificación de las vegetaciones puede ser difícil en presencia de lesiones valvulares preexistentes (prolapso valvular mitral, lesiones calcificadas degenerativas), válvulas protésicas, vegetaciones pequeñas (< 2-3 mm), embolización

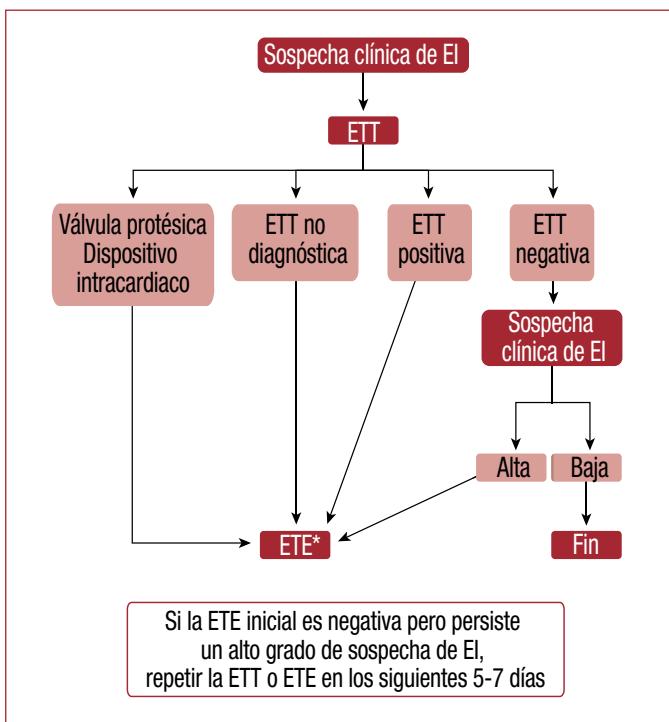


Figura 1. Indicaciones de la ecocardiografía en caso de sospecha de endocarditis infecciosa. EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica. *La ETE no es obligatoria en la EI derecha aislada de válvula nativa que tenga una ETT de buena calidad y hallazgos ecocardiográficos inequívocos.

reciente y en casos de EI sin lesiones vegetantes. El diagnóstico puede ser especialmente difícil en la EI que afecte a dispositivos intracardiacos, incluso con ETE.

Pueden producirse diagnósticos falsos de EI, y en algunos casos puede ser difícil diferenciar las vegetaciones de los trombos, excreencias de Lambl, prolapsio de cúspide, rotura de cuerda, fibroelastoma de valva, valvulopatía degenerativa o mixomatosa, strands valvulares, lesiones de lupus sistémicas (Libman-Sacks), síndrome antifosfolipídico primario, lesiones reumatoideas o vegetaciones maránticas⁷⁴. Por lo tanto, se debe interpretar con precaución los resultados del estudio ecocardiográfico, teniendo en cuenta la presentación clínica del paciente y la probabilidad de EI.

La sensibilidad de la ETT para el diagnóstico de abscesos está en torno al 50%, comparada con el 90% de la ETE. Se ha documentado una especificidad superior al 90% tanto de la ETT como de la ETE^{64,65}. Los abscesos pequeños pueden ser difíciles de identificar, especialmente en las fases precoces de la enfermedad, en el periodo posoperatorio y en presencia de una válvula protésica. La EI debe sospecharse siempre en pacientes con una regurgitación periprotésica nueva, incluso en ausencia de otros hallazgos ecocardiográficos de EI⁶⁴.

En los casos de evaluación inicial negativa, se debe repetir la ETT/ETE 5-7 días después si el grado de sospecha clínica sigue siendo alto o incluso antes en caso de infección por *S. aureus*⁷⁵. También se debe usar otras técnicas de imagen en esta situación (véase el apartado 5.5). Por último, es obligatorio realizar un seguimiento ecocardiográfico para monitorizar las complicaciones y la respuesta al tratamiento (figura 1).

La ETE tridimensional (3D) en tiempo real permite el análisis tridimensional de los volúmenes de las estructuras cardíacas en cualquier plano posible. Un estudio reciente ha demostrado que la ETE convencional subestima el tamaño de las vegetaciones y que la ETE 3D es una técnica factible para el análisis de la morfología y el tamaño de las vegetaciones que puede superar las limitaciones de la ETE convencional, lo que se traduce en una mejor predicción del riesgo embólico en

Tabla 11

Definiciones anatómicas y ecocardiográficas

	Cirugía/necropsia	Ecocardiografía
Vegetación	Masa infectada adherida a una estructura endocárdica o material intracardíaco implantado	Masa intracardíaca oscilante o no oscilante en una válvula u otras estructuras endocárdicas o material intracardíaco implantado
Absceso	Cavidad perivalvular con necrosis y material purulento que no se comunica con la luz cardiovascular	Área perivalvular no homogénea y engrosada de aspecto ecodenso o luminoso
Seudoaneurisma	Cavidad perivalvular que se comunica con la luz cardiovascular	Espacio perivalvular pulsátil y libre de eco, con detección por Doppler color
Perforación	Interrupción de la continuidad tisular endocárdica	Interrupción de la continuidad tisular endocárdica atravesada por Doppler color
Fístula	Comunicación de dos cavidades adyacentes a través de una perforación	Comunicación por Doppler color de dos cavidades adyacentes a través de una perforación
Aneurisma valvular	Evaginación sacular de tejido valvular	Abultamiento sacular de tejido valvular
Dehiscencia de válvula protésica	Dehiscencia de prótesis	Insuficiencia paravalvular por ETT/ETE, con o sin oscilación de la prótesis

ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica.

la EI⁷⁶. La ETE 3D es especialmente útil en la evaluación de la extensión perivalvular de la infección, la dehiscencia de la válvula protésica y la perforación valvular⁷⁷. Aunque en la práctica clínica la ETE 3D se realiza cada vez más junto con la ETE convencional en muchos centros, actualmente se debe considerar la ETE 3D como complementaria a la ecocardiografía estándar en la mayor parte de los casos.

5.3.2. Tomografía computarizada multicorte

Los riesgos potenciales de la embolización de vegetación o descompensación hemodinámica durante la angiografía coronaria (cuando esté indicada) han llevado a la propuesta de considerar la TC multicorte como técnica alternativa para algunos pacientes con endocarditis⁷⁸.

La TC multicorte puede usarse para detectar abscesos y seudoaneurismas con una precisión diagnóstica similar a la de la ETE, y posiblemente superior en cuanto a la información que proporciona sobre el grado y las consecuencias de cualquier extensión perivalvular, incluida la anatomía del seudoaneurisma, abscesos y fistulas⁷⁹. En la EI aórtica, la TC puede, además, ser útil para definir el tamaño, la anatomía y la calcificación de la válvula aórtica, la raíz y la aorta ascendente, una información que se puede utilizar para la planificación quirúrgica. En la endocarditis pulmonar/EI derecha, la TC puede revelar enfermedad pulmonar concomitante, incluidos abscesos e infartos.

Un estudio reciente ha señalado que la TC multicorte puede ser equivalente o superior a la ecocardiografía en la evaluación de la disfunción de válvulas protésicas para la demostración de vegetaciones relacionadas con prótesis, abscesos, seudoaneurismas y dehiscencias⁸⁰. No obstante, no hay estudios comparativos de gran tamaño entre las dos técnicas y siempre hay que realizar primero la ecocardiografía.

La mayor sensibilidad de la RM comparada con la TC en la detección de lesiones cerebrales es bien conocida y se ha confirmado en el contexto de la endocarditis. Sin embargo, la TC puede ser más factible y práctica en el paciente crítico y es una alternativa aceptable cuando la RM no esté disponible. La angiografía por TC (angio-TC) permite una visualización completa del árbol vascular intracranal y conlleva menos carga de contraste y riesgo de daño neurológico permanente que la angiografía convencional por sustracción digital, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 86%⁸¹. Cuando se detecta una hemorragia subaracnoidea o intraparenquimal, se requieren otras técnicas de imagen vascular (como la angiografía) para diagnosticar o excluir un aneurisma micótico si no se ha detectado por TC.

La TC multicorte de contraste tiene altas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de abscesos esplénicos y de otra localización; sin embargo, la diferenciación con el infarto puede ser difícil. La angio-TC multicorte permite una exploración rápida e integral del lecho arterial sistémico. Las detalladas reconstrucciones tridimensionales multiplanares y angiográficas de contraste permiten el mapeo vascular de la EI con identificación y caracterización de las complicaciones vasculares periféricas y su seguimiento⁸².

5.3.3. Imagen por resonancia magnética

Debido a que tiene mayor sensibilidad que la TC, la RM aumenta la probabilidad de detectar las complicaciones cerebrales de la EI. Diversos estudios que han utilizado RM cerebral sistemática durante la EI aguda han demostrado de forma consistente lesiones frecuentes en el 60-80% de los pacientes⁸³. Independientemente de los síntomas neurológicos, la mayoría de las anomalías son lesiones isquémicas (en un 50-80% de los pacientes), y las lesiones isquémicas pequeñas son más frecuentes que los infartos que afectan a grandes territorios⁸⁴. En menos del 10% de los pacientes, se encuentran otras lesiones como hemorragias perenquimales y subaracnoideas, abscesos o aneurismas micóticos⁸³⁻⁸⁶.

La RM cerebral sistemática tiene impacto en el diagnóstico de EI, ya que añade un criterio de Duke menor⁸⁷ en pacientes que presentan lesiones cerebrales en ausencia de síntomas neurológicos. En un estudio, los hallazgos de RM cerebral cambiaron el diagnóstico de EI en un 25% de los pacientes que no tenían inicialmente un diagnóstico definido de EI, lo que permitió un diagnóstico más precoz⁸⁵.

Los microsangrados cerebrales se detectan únicamente cuando se usan secuencias T2* de gradiente de eco y se encuentran en un 50-60% de los pacientes⁸⁵. Los microsangrados representan pequeñas áreas de depósitos de hemosiderina y se consideran un indicador de enfermedad de vasos pequeños. La inconcordancia entre las lesiones isquémicas y los microsangrados y las diferencias en sus factores predictores indican que los microsangrados no son de origen embólico^{86,88}. Por lo tanto, aunque la EI y la presencia de microsangrados están muy relacionadas, no se debe considerar a los microsangrados un criterio menor en la clasificación de Duke⁸⁷.

La RM cerebral es anormal en la mayoría de los pacientes con EI que tienen síntomas neurológicos⁸⁹. Tiene mayor sensibilidad que la TC en el diagnóstico de la lesión culpable, sobre todo en accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y encefalopatía. La RM puede detectar también otras lesiones cerebrales que no estén relacionadas con los síntomas clínicos. La RM cerebral no tiene impacto en el diagnóstico de EI en pacientes con síntomas neurológicos, debido a que ya presentan un criterio Duke menor, pero puede influir en la estrategia terapéutica, especialmente sobre el momento de la cirugía⁸⁹. En pacientes sin síntomas neurológicos, la RM muestra lesiones cerebrales en al menos la mitad de los pacientes, sobre todo lesiones isquémicas⁹⁰. La RM abdominal sistemática detecta lesiones en 1 de cada 3 pacientes evaluados, sobre todo esplénicas⁹¹. Las lesiones isquémicas son las más frecuentes, seguidas de los abscesos y las lesiones hemorrágicas. Los hallazgos de la RM abdominal no tienen

un impacto incremental en el diagnóstico de EI cuando se tiene en cuenta los hallazgos de la RM cerebral.

En resumen, la RM cerebral permite una mejor caracterización de la lesión en pacientes con EI y síntomas neurológicos, mientras que su impacto en el diagnóstico de EI es importante en pacientes con EI no definida y sin síntomas neurológicos.

5.3.4. Imagen de cardiología nuclear

Con la introducción de equipos híbridos tanto para la medicina nuclear convencional (p. ej., TC por emisión monofotónica [SPECT]/TC) como para PET (p. ej., PET/TC), las técnicas nucleares moleculares evolucionan como un método suplementario importante en pacientes con sospecha de EI y dificultades diagnósticas. La imagen por SPECT/TC se basa en el uso de leucocitos autólogos marcados con isótopos (oxinato de ¹¹¹In u oxima de ^{99m}Tc-hexametilpropilenamina) que se acumulan con el tiempo en las imágenes tardías respecto a las tempranas⁹², mientras que la PET/TC se realiza generalmente usando un único momento de adquisición (generalmente al cabo de 1 h) después de la administración de ¹⁸F-FDG, que se incorpora activamente *in vivo* por los leucocitos activados, monocitos-macrófagos y linfocitos T CD4+ que se acumulan en el lugar de la infección.

Diversos estudios han mostrado resultados prometedores en las imágenes de SPECT/TC y ¹⁸F-FDG PET/TC con leucocitos marcados con isótopos para la EI. El principal valor añadido de estas técnicas es la reducción de la tasa de EI mal diagnosticada, clasificada en la categoría de «EI posible» según los criterios Duke y la detección de complicaciones embólicas periféricas e infecciosas metastásicas⁹³. Las limitaciones del uso de ¹⁸F-FDG PET/TC están representadas por la localización de los émbolos sépticos en el cerebro, debido a la alta captación fisiológica del marcador en la corteza cerebral y a que las infecciones metastásicas en esta localización suelen ser < 5 mm, que es el umbral de resolución espacial de los escáneres de PET/TC actuales.

Se debe interpretar con precaución los resultados de la ¹⁸F-FDG PET/TC de pacientes sometidos recientemente a cirugía cardíaca, ya que la respuesta inflamatoria posoperatoria puede dar lugar a una captación de ¹⁸F-FDG no específica en el posoperatorio inmediato. Además, un gran número de condiciones patológicas pueden simular el patrón de aumento focal de captación de ¹⁸F-FDG que se observa típicamente en la EI, como la presencia de trombos activos, placas ateroscleróticas blandas, vasculitis, tumores cardíacos primarios, metástasis cardíacas desde un tumor no cardíaco, inflamación posquirúrgica y reacciones de cuerpo extraño⁹⁴.

La SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos es más específica para la detección de EI y focos infecciosos que la ¹⁸F-FDG PET/TC y es preferible en todas las situaciones que requieran alta especificidad⁹⁵. Las desventajas de la gammagrafía con leucocitos radiactivos son la necesidad de manipular sangre para la preparación radiofarmacéutica, la duración del proceso, que es más largo que el de PET/TC, y una resolución espacial y una eficiencia de detección de fotones ligeramente menores que las de la PET/TC.

La ¹⁸F-FDG PET/TC puede tener otro prometedor papel para los pacientes con EI establecida, pues se puede usar para monitorizar la respuesta al tratamiento antimicrobiano. No obstante, en este momento no se dispone de datos suficientes para hacer una recomendación general.

5.4. Diagnóstico microbiológico

5.4.1. Endocarditis infecciosa con hemocultivo positivo

Los hemocultivos positivos siguen siendo la piedra angular del diagnóstico de la EI y proporcionan bacterias vivas tanto para su identificación como para probar la susceptibilidad a los antibióticos. Se debe tomar al menos tres muestras de sangre a intervalos de 30 min,

cada una de 10 ml de volumen, que hay que incubar en atmósferas aeróbicas y anaeróbicas. Es preferible obtener las muestras de una vena periférica que con un catéter venoso central (debido al riesgo de contaminación y errores en la interpretación), mediante una técnica meticulosamente estéril. Esto es suficiente en la mayoría de los casos para identificar los microorganismos causales habituales. La necesidad de hacer un cultivo antes de administrar antibióticos es obvia. En la EI, la bacteriemia es constante y tiene dos implicaciones: *a)* no hay motivo para retrasar la toma de muestra de sangre cuando hay picos de fiebre, y *b)* prácticamente todos los hemocultivos son positivos. Como consecuencia, un único hemocultivo positivo debe ser considerado con precaución para establecer el diagnóstico de EI. El laboratorio de microbiología debe conocer la sospecha clínica de EI en el momento de realizar el hemocultivo. Cuando se haya identificado un microorganismo, se debe repetir los hemocultivos después de 48-72 h para probar la eficacia del tratamiento. Las máquinas realizan automáticamente una monitorización continua del crecimiento bacteriano, lo que asegura una provisión rápida de información a los médicos. Cuando se identifica un frasco de hemocultivo positivo, la identificación presuntiva se basa en la tinción de Gram. Esta información se debe proporcionar inmediatamente a los clínicos para adaptar el correspondiente tratamiento antibiótico. La identificación completa se suele conseguir habitualmente en 2 días, pero puede ser necesario esperar más en el caso de microorganismos difíciles o atípicos. Debido a que el lapso entre el hemocultivo y la identificación definitiva del microorganismo de la bacteriemia y la prueba de susceptibilidad antibiótica es largo, se han propuesto múltiples mejoras para acelerar el proceso de detección e identificación. Uno de los procedimientos más recientes para la identificación bacteriana rápida se basa en los espectros de péptidos obtenidos por espectrometría de masas MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight* o tiempo de vuelo por desorción/ionización láser asistida por matriz). Esta técnica se ha demostrado recientemente útil en microbiología clínica; también tiene el potencial de permitir la identificación directa de las colonias de bacterias en el sobrenadante del frasco de hemocultivo⁹⁶.

5.4.2. Endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo

La EI con hemocultivo negativo se refiere a la EI en la que no se puede hacer crecer ningún microorganismo causal mediante los métodos habituales de hemocultivo. La EI con hemocultivo negativo puede ocurrir en hasta un 31% de todos los casos de EI y a menudo plantea un número considerable de dilemas diagnósticos y terapéuticos. La EI con hemocultivo negativo suele aparecer como consecuencia de un tratamiento antibiótico previo, por lo que es necesario retirar la terapia antibiótica y repetir el hemocultivo. La EI con hemocultivo negativo puede estar causada por hongos o bacterias de cultivo exigente, principalmente bacterias intracelulares. El aislamiento de estos microorganismos precisa de un cultivo en medios específicos y su crecimiento es relativamente lento. Según la epidemiología local, se debe recomendar pruebas serológicas sistemáticas para *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. y *Legionella pneumophila*, seguidas de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp. y hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) de la sangre⁹⁷ (tabla 12). La mayoría de los estudios que utilizan RCP de sangre para el diagnóstico de EI con hemocultivo negativo ha subrayado la importancia de *Streptococcus gallolyticus* y *S. mitis*, enterococos, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y bacterias de cultivo exigente, con prevalencia de cada una de ellas que varía según el estado y la condición del paciente⁹⁸.

Cuando todas las pruebas microbiológicas sean negativas, se debe considerar sistemáticamente un diagnóstico de endocarditis no infecciosa y realizar pruebas para anticuerpos antinucleares y síndrome antifosfolipídico (anticuerpos anticardiolipina –inmunoglobulina [Ig]

Tabla 12

Estudios para causas raras de endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo

Patógeno	Procedimientos diagnósticos
<i>Brucella</i> spp.	Hemocultivos, serología, cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Coxiella burnetii</i>	Serología (IgG fase I > 1:800), cultivo tisular, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Bartonella</i> spp.	Hemocultivos, serología, cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Tropheryma whipplei</i>	Histología y RCP de material quirúrgico
<i>Mycoplasma</i> spp.	Serología, cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Legionella</i> spp.	Hemocultivos, serología, cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
Hongos	Hemocultivos, serología y RCP de material quirúrgico

Ig: inmunoglobulina; RCP: reacción en cadena de la polimerasa.

G – y anticuerpos anti-β₂-glucoproteína 1 [IgG e IgM]). Cuando todas las demás pruebas sean negativas y el paciente lleve una bioprótesis porcina y tenga marcadores de respuesta alérgica, se debe buscar anticuerpos antiporcinos⁹⁹.

5.4.3. Diagnóstico histológico de la endocarditis infecciosa

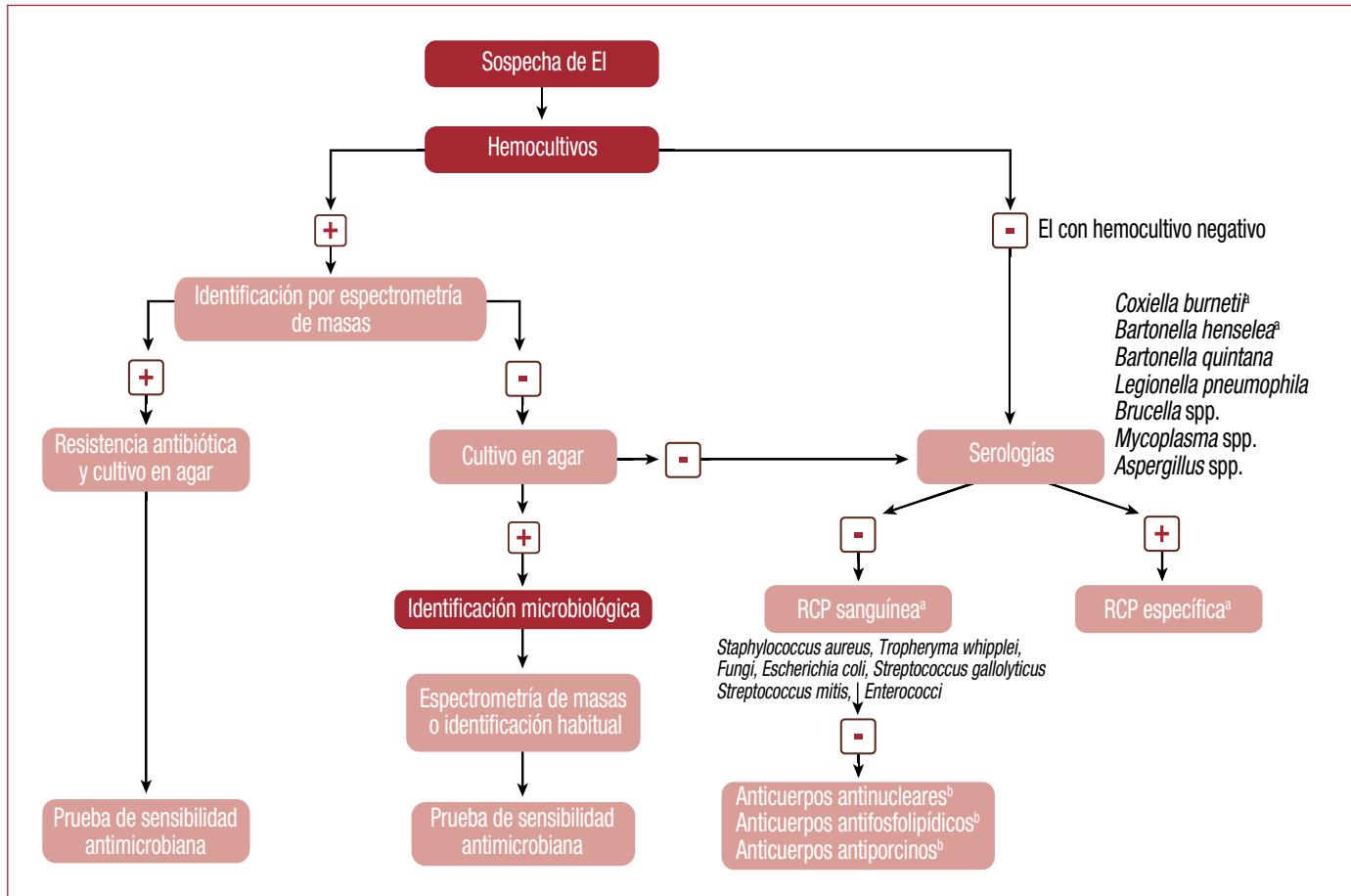
El examen patológico del tejido valvular resecado o de fragmentos embólicos sigue siendo la referencia para el diagnóstico de EI. Todas las muestras tisulares que se extraen durante la extirpación quirúrgica de las válvulas cardíacas tienen que ser almacenadas en un recipiente estéril sin medio de fijación o cultivo. Se debe tomar la muestra entera para obtener una recuperación e identificación óptimas de los microorganismos en el laboratorio de microbiología.

5.4.4. Propuesta de algoritmo diagnóstico microbiológico en caso de sospecha de endocarditis infecciosa

En la figura 2 se muestra una propuesta de esquema diagnóstico. Cuando haya sospecha clínica de EI y los hemocultivos sigan siendo negativos a las 48 h, es preciso que haya una coordinación con el microbiólogo. Una posible estrategia es el uso de kits diagnósticos que incluyan hemocultivos y pruebas serológicas sistemáticas para *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *L. pneumophila*, *Brucella* spp. y *M. pneumoniae*, así como factor reumatoide, pruebas serológicas para el síndrome antifosfolipídico (anticardiolipina [IgG] y anti-β₂-glucoproteína 1 [IgG e IgM]), anticuerpos antinucleares y anticuerpos antiporcinos. Además, se debe realizar sistemáticamente un cultivo del material valvular cardiaco obtenido durante la cirugía, examen histológico y RCP dirigida a demostrar la presencia de microorganismos de cultivo exigente.

5.5. Criterios diagnósticos

Además de la información que proporciona el aspecto patológico obtenido después de la cirugía valvular, el diagnóstico de EI en la práctica clínica suele basarse en la asociación entre el síndrome infeccioso y la afección endocárdica reciente. Esta es la base de los diferentes criterios propuestos para facilitar el difícil diagnóstico de esta enfermedad. Así, en el año 2000, se recomendaron los criterios de Duke modificados para la clasificación diagnóstica (tabla 13). Estos criterios se basan en los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y biológicos, así como en los resultados de los hemocultivos y la serología⁹⁷. Esta clasificación tiene una sensibilidad general de aproximadamente el 80% cuando los criterios se evalúan al final del seguimiento de los pacientes en los estudios epidemiológicos¹⁰⁰. No obstante, los criterios

**Figura 2.** Algoritmo de diagnóstico microbiológico en la EI con hemocultivos positivo y negativo. EI: endocarditis infecciosa; RCP: reacción en cadena de la polimerasa.^aLaboratorio de microbiología cualificado.^bLaboratorio de inmunología.**Tabla 13**

Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados

EI definida**Criterios patológicos**

Microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardíaco o

Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardíaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa

Criterios clínicos

2 criterios mayores o

1 criterio mayor y 3 criterios menores o

5 criterios menores

EI posible

1 criterio mayor y 1 criterio menor o

3 criterios menores

EI descartada

Diagnóstico alternativo firme o

Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o

Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o

No se cumplen los criterios de posible EI ya indicados

EI: endocarditis infecciosa.

Adaptado de Li et al⁸⁷.

de Duke modificados muestran menos precisión para el diagnóstico precoz en la práctica clínica, particularmente en el caso de endocarditis en válvula protésica (EVP) y EI por cable de marcapasos o desfibrilador, para las que la ecocardiografía es normal o no concluyente en hasta un 30% de los casos^{101,102}. Los avances recientes en las técnicas de imagen han dado lugar a mejoras en la identificación de la afección endocárdica y las complicaciones extracardiacas en la EI^{101,103}. En este sentido, trabajos recientes han demostrado que la TC cardíaca/de cuerpo entero, la RM cerebral, la ¹⁸F-FDG PET/TC y la SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos pueden mejorar la detección de fenómenos vasculares silenciosos (complicaciones embólicas o aneurismas infecciosos) y lesiones endocárdicas^{79,80,83-85,93,94,104-108}. El resultado añadido de estas modalidades de imagen puede mejorar la sensibilidad de los criterios de Duke modificados en los casos difíciles.

Considerando los datos publicados recientemente, el Grupo de Trabajo propone añadir otros tres puntos a los criterios diagnósticos (tabla 14):

1. Se debe considerar criterio mayor la identificación de lesiones por TC cardíaca.
2. En el contexto de sospecha de EVP, se debe considerar criterio mayor la actividad anormal alrededor del lugar del implante detectada por ¹⁸F-FDG PET/TC (solo si la prótesis ha estado implantada durante más de 3 meses) o por SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos.
3. Se debe considerar criterio menor la identificación por técnicas de imagen únicamente (episodios silenciosos) de complicaciones embólicas recientes o aneurismas infecciosos.

Tabla 14

Definiciones de los términos usados en los criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

Criterios mayores**1. Hemocultivos positivos para EI**

- a. Microorganismos típicos compatibles con EI de 2 hemocultivos separados:
Streptococcus viridans, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario o
- b. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos:

Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 h o

En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 h entre la primera y la última muestra) o

- c. Un único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpos IgG de fase I > 1:800

2. Pruebas de imagen positivas para EI

- a. Ecocardiograma positivo para EI:

Vegetaciones

Absceso, seudoaneurisma, fistula intracardíaca

Perforación valvular o aneurisma

Dehiscencia parcial nueva o válvula protésica

- b. Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por ¹⁸F-FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos

c. Lesiones paravalvulares definidas por TC cardíaca**Criterios menores**

- 1. Predisposiciones como enfermedad cardíaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral

- 2. Fiebre, definida como temperatura > 38 °C

- 3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracranial, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway

- 4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide

- 5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI

EI: endocarditis infecciosa; FDG: fluorodesoxiglucosa; HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*; Ig: inmunoglobulina; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica; TC: tomografía computarizada.

Adaptado de Li et al⁸⁷.

En la figura 3 se presenta el algoritmo diagnóstico propuesto por la ESC que incluye los criterios diagnósticos modificados de la ESC 2015. El diagnóstico de EI sigue basándose en los criterios de Duke, y la ecocardiografía y los hemocultivos tienen un papel principal. Cuando el diagnóstico sea solo «possible» o incluso «descartado» pero persista una alta sospecha clínica, se debe repetir la ecocardiografía y los hemocultivos y usar otras técnicas de imagen, ya sea para el diagnóstico de afección cardíaca (TC cardíaca, ¹⁸F-FDG PET/TC o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos) o para la visualización de complicaciones embólicas (RM cerebral, TC de cuerpo entero o PET/TC). Los resultados de estas nuevas exploraciones tienen que integrarse en los criterios diagnósticos modificados de la ESC 2015.

Por último, la ¹⁸F-FDG PET/TC o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos se han demostrado útiles para el diagnóstico de EI en

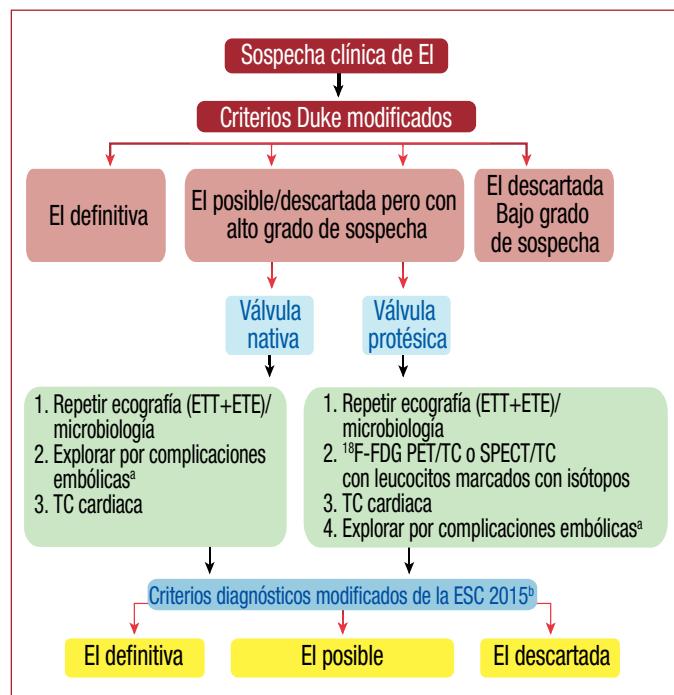


Figura 3. Algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa. EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; FDG: fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TC: tomografía computarizada.

^aPuede incluir RM cerebral, TC de cuerpo entero o PET/TC.

^bVéase la tabla 14.

dispositivos electrónicos cardiovasculares implantables¹⁰⁸, pero no hay suficientes datos para incluirlos en los criterios diagnósticos de manejo de situaciones específicas en la EI en electrodos de marcapasos o desfibriladores. En resumen, la ecocardiografía (ETT y ETE), los hemocultivos positivos y las características clínicas siguen siendo la piedra angular del diagnóstico de EI. Cuando los hemocultivos son negativos, es preciso realizar estudios microbiológicos adicionales. La sensibilidad de los criterios de Duke puede mejorarse con las nuevas modalidades de imagen (RM, TC, PET/TC) que permiten el diagnóstico de complicaciones embólicas y afección cardíaca cuando los hallazgos de la ETT/ETE sean negativos o dudosos. Estos criterios son útiles pero no sustituyen el juicio clínico del equipo multidisciplinario de endocarditis.

6. VALORACIÓN PRONÓSTICA EN EL MOMENTO DEL INGRESO

La tasa de mortalidad hospitalaria de los pacientes con EI varía del 15 al 30%¹⁰⁹⁻¹¹⁴. La identificación rápida de los pacientes con mayor riesgo de muerte puede ser una oportunidad para cambiar el curso de la enfermedad (es decir, cirugía de emergencia o urgencia) y mejorar el diagnóstico¹¹⁵. El pronóstico de la EI está influido por cuatro factores principales: las características del paciente, la presencia o ausencia de complicaciones cardíacas y no cardíacas, el microorganismo infeccioso y los hallazgos ecocardiográficos (tabla 15). El riesgo de los pacientes con EI izquierda se ha evaluado formalmente de acuerdo con estas variables^{116,117}. Los pacientes con IC, complicaciones perianulares o infección por *S. aureus* son los que tienen mayor riesgo de muerte y necesidad de cirugía en la fase activa de la enfermedad¹¹⁷. Cuando se encuentran presentes tres de estos factores, el riesgo alcanza el 79%¹¹⁷. Por lo tanto, se debe derivar precozmente a estos pacientes con EI complicada y se deben tratar en un centro de referencia con equipamiento quirúrgico preferiblemente un equipo mul-

Tabla 15

Predictores de mal resultado clínico en pacientes con endocarditis infecciosa
Características del paciente
Edad avanzada
EI en válvula protésica
Diabetes mellitus
Comorbilidad (p. ej., fragilidad, inmunodeficiencia, enfermedad renal o pulmonar)
Complicaciones clínicas de la EI
Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia renal
Extensión > moderada de accidente cerebrovascular isquémico
Hemorragia cerebral
Shock séptico
Microorganismo
<i>Staphylococcus aureus</i>
Hongos
Bacilos Gram negativos no HACEK
Hallazgos ecocardiográficos
Complicaciones perianulares
Insuficiencia valvular izquierda grave
Fracción de eyeción del ventrículo izquierdo baja
Hipertensión pulmonar
Vegetaciones grandes
Disfunción valvular protésica grave
Cierre mitral prematuro y otros signos de presiones diastólicas aumentadas

EI: endocarditis infecciosa; HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*.

tidisciplinario¹¹⁸. También es predictor de mal pronóstico hospitalario la presencia de múltiples comorbilidades, diabetes mellitus, shock séptico, accidente cerebrovascular isquémico de moderado a grave, hemorragia cerebral o la necesidad de hemodiálisis^{111-115,119-122}. La persistencia de hemocultivos positivos 48-72 h después de iniciar el tratamiento antibiótico indica ausencia de control de la infección y es un factor independiente de riesgo de muerte hospitalaria¹²³.

Actualmente, un 40-50% de los pacientes se someten a cirugía cardíaca durante la hospitalización^{37,109-114}. La mortalidad quirúrgica en la EI depende en gran medida de su indicación. En los pacientes que precisan cirugía de urgencia o emergencia, la presencia de shock séptico, signos persistentes de infección e insuficiencia renal es predictor de mortalidad^{112,120,124}. De forma predecible, los pacientes con indicación quirúrgica a los que no se puede operar por riesgo quirúrgico prohibitivo son los que tienen peor pronóstico¹²⁵.

En resumen, la valoración pronóstica al ingreso puede realizarse usando unos parámetros clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos simples y debe usarse para seleccionar la mejor estrategia inicial. Los pacientes con hemocultivos positivos persistentes después de 48-72 h del inicio del tratamiento antibiótico tienen peor pronóstico.

7. TERAPIA ANTIMICROBIANA: PRINCIPIOS Y MÉTODOS

7.1. Principios generales

El éxito del tratamiento de la EI se basa en la supresión de los microbios con fármacos antimicrobianos. La cirugía contribuye, al eliminar el material infectado y permitir el drenaje de los abscesos. Las

defensas del huésped son de poca ayuda. Esto explica por qué los régimen bactericidas son más eficaces que el tratamiento bacteriostático en los experimentos tanto en animales como en humanos^{126,127}. Los aminoglucósidos actúan en sinergia con los inhibidores de la pared celular (p. ej., los betalactámicos y los glucopéptidos) contra la actividad bactericida y son útiles para acortar la duración de la terapia (p. ej., estreptococos orales) y eliminar los microorganismos problemáticos (p. ej., *Enterococcus spp.*).

Un impedimento importante para la muerte inducida por medicamentos es la tolerancia bacteriana al antibiótico. Los microorganismos tolerantes no son resistentes, es decir, siguen siendo susceptibles a la inhibición del crecimiento inducida por el fármaco, pero se escapan de la muerte inducida por el medicamento y pueden reanudar el crecimiento tras abandonarse el tratamiento. El crecimiento lento y los microorganismos inactivos manifiestan tolerancia fenotípica a la mayoría de los fármacos antimicrobianos (excepto la rifampicina hasta cierto punto). Están presentes en las vegetaciones y en las biopelículas (p. ej., en la EVP) y justifican la necesidad de terapia prolongada (6 semanas) para esterilizar totalmente las válvulas cardíacas infectadas. Algunas bacterias son portadoras de mutaciones que las vuelven tolerantes durante la fase de crecimiento activo y la fase estacionaria (inactiva). Las combinaciones de fármacos bactericidas son preferibles a la monoterapia para combatir los organismos tolerantes.

El tratamiento farmacológico de la EVP debería durar más (al menos 6 semanas) que el de la endocarditis sobre válvula nativa (EVN) (2-6 semanas), pero por lo demás son tratamientos similares, excepto en la EVP por estafilococo, cuyo régimen debería incluir rifampicina cuando la cepa sea sensible.

En los casos de EVN que precisan sustitución valvular protésica durante la terapia antibiótica, el régimen antibiótico posoperatorio debería ser el mismo que el recomendado para la EVN, y no el de la EVP. Tanto en la EVN como en la EVP, la duración del tratamiento se considera a partir del primer día de tratamiento antibiótico eficaz (hemocultivo negativo en caso de haber tenido un hemocultivo inicial positivo), no a partir del día de la cirugía. Se debe iniciar un tratamiento nuevo completo solo cuando los cultivos valvulares sean positivos, y la elección del antibiótico debe basarse en la susceptibilidad del último aislamiento bacteriano recuperado.

Por último, hay que tener en cuenta seis consideraciones importantes en las presentes recomendaciones:

1. Las indicaciones y el patrón de uso de los aminoglucósidos han cambiado. Ya no están recomendados en la EVN estafilocócica debido a que no se han demostrado sus beneficios clínicos y pueden aumentar la toxicidad renal¹²⁸; cuando estén indicados en otras condiciones, los aminoglucósidos deben administrarse en una única dosis diaria para evitar la nefrotoxicidad¹²⁹.
2. La rifampicina solo debe usarse en las infecciones por cuerpo extraño como la EVP después de 3-5 días de terapia antibiótica efectiva, una vez que se ha eliminado la bacteriemia. Esta recomendación se basa en el probable efecto antagonista de las combinaciones antibióticas con rifampicina contra las bacterias planctónicas/duplicadoras¹³⁰, la sinergia observada contra las bacterias inactivas en las biopelículas y la prevención de variantes resistentes a la rifampicina¹³¹.
3. Se ha recomendado la daptomicina y la fosfomicina para el tratamiento de la endocarditis estafilocócica y la netilmicina para el tratamiento de estreptococos digestivos y orales sensibles a la penicilina, pero esta guía las considera terapias alternativas debido a que no están disponibles en todos los países europeos. Cuando esté indicada la daptomicina, se debe administrar a dosis altas (≥ 10 mg/kg una vez al día¹³²) y combinada con un segundo antibiótico para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencias^{133,134}.
4. Esta guía solo ha tenido en cuenta los datos publicados de eficacia antibiótica procedentes de ensayos clínicos y estudios de cohortes

- sobre pacientes con endocarditis (o bacteriemia cuando no hay datos de endocarditis). En la mayoría de los casos, no se ha tenido en cuenta los resultados de los modelos experimentales de endocarditis.
5. Seguimos utilizando como puntos de corte la concentración inhibidora mínima (CIM) del *Clinical and Laboratory Standards Institute*, en lugar de los puntos de corte del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, debido a que la mayoría de los datos de endocarditis proceden de estudios que han utilizado esos puntos de corte.
 6. A pesar de que se ha logrado consenso sobre la mayoría de los tratamientos antibióticos, el tratamiento óptimo de la EI estafilocócica y el tratamiento empírico siguen en debate.

7.2. Estreptococos orales sensibles a la penicilina y estreptococos del grupo *bovis*

En la tabla 16 se resumen los regímenes recomendados contra los estreptococos sensibles (CIM de penicilina $\leq 0,125 \text{ mg/l}$ ^{6,8,135,136}. Se espera que la tasa de curación sea $> 95\%$. En casos no complicados, se puede administrar una terapia más breve, 2 semanas, combinando penicilina o ceftriaxona con gentamicina o netilmicina^{137,138}. Se puede administrar la gentamicina y la netilmicina una vez al día a pacientes con EI causada por estreptococos sensibles que tengan función renal normal. La ceftriaxona sola o en combinación con gentamicina o netilmicina administrada una vez al día es particularmente conveniente en el tratamiento ambulatorio¹³⁷⁻¹³⁹. Cuando no se pueda llevar a cabo una desensibilización, los pacientes alérgicos a los betalactámicos deben ser tratados con vancomicina. La teicoplanina se ha propuesto como tratamiento alternativo⁸, pero requiere dosis de carga ($6 \text{ mg/kg}/12 \text{ h}$ durante 3 días) seguida de $6-10 \text{ mg/kg}/\text{día}$. La carga es esencial, ya que el fármaco está muy unido a las proteínas séricas ($\geq 98\%$) y penetra en las vegetaciones lentamente¹⁴⁰. No obstante, solo unos pocos estudios retrospectivos han evaluado su eficacia en la EI por estreptococos¹⁴¹ y enterococos¹⁴².

7.3. Estreptococos orales resistentes a la penicilina y estreptococos del grupo *bovis*

Los estreptococos orales resistentes a la penicilina se clasifican como microorganismos de resistencia intermedia (CIM $0,25-2 \text{ mg/l}$) y microorganismos completamente resistentes (CIM $\geq 4 \text{ mg/l}$). Sin embargo, algunas guías consideran que una CIM $> 0,5 \text{ mg/l}$ corresponde a bacterias completamente resistentes^{6,8,135}. Estas cepas de estreptococos resistentes están en aumento. Algunas importantes colecciones de cepas han demostrado que más del 30% de *Streptococcus mitis* y *S. oralis* tienen resistencia intermedia o completa^{142,143}. En cambio, más del 99% de los estreptococos digestivos siguen siendo sensibles a la penicilina. Las directrices del tratamiento de la EI por estreptococos resistentes a la penicilina se basan en series retrospectivas. La compilación de los datos de cuatro de ellas indica que 47 de 60 pacientes (78%) fueron tratados con penicilina o ceftriaxona, en general combinadas con aminoglucósidos, y que algunos pacientes recibieron clindamicina o aminoglucósidos solos¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. En la mayoría de los casos, la CIM de penicilina fue $\geq 1 \text{ mg/l}$; 50 pacientes (83%) se curaron y 10 (17%) murieron. La muerte no estuvo relacionada con la resistencia, sino con las enfermedades subyacentes¹⁴⁶. El resultado del tratamiento fue similar en la EVP y la EVN¹⁴⁵. Por lo tanto, la terapia antibiótica contra los estreptococos orales resistentes a la penicilina y contra los sensibles a la penicilina es cualitativamente similar (tabla 16). Sin embargo, en los casos con resistencia a la penicilina, el tratamiento con aminoglucósidos se debe prolongar al menos 2 semanas y no se recomiendan los regímenes de tratamiento cortos. Hay poca experiencia con los extractos bacterianos altamente resistentes (CIM $> 4 \text{ mg/l}$), y en estos casos la vancomicina puede ser preferible (combinada con aminoglucósidos). La experiencia con daptomicina es muy escasa.

7.4. *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos betahemolíticos (grupos A, B, C y G)

La EI por *Streptococcus pneumoniae* ha pasado a ser rara desde la introducción de los antibióticos. Está asociada a meningitis en hasta el 30% de los casos¹⁴⁹, lo que requiere una consideración especial en los casos de resistencia a la penicilina. El tratamiento de las cepas sensibles a la penicilina (CIM $\leq 0,06 \text{ mg/l}$) es parecido al de los estreptococos orales (tabla 16), excepto porque se usa un tratamiento corto de 2 semanas, que no se ha estudiado formalmente. Lo mismo es válido para las cepas con resistencia intermedia (CIM $0,125-2 \text{ mg/l}$) o completa (CIM $\geq 4 \text{ mg/l}$) a la penicilina sin meningitis, aunque en el caso de cepas resistentes algunos autores recomiendan dosis altas de cefalosporinas (como cefotaxima o ceftriaxona) o vancomicina. En los casos de meningitis, se debe evitar la penicilina, debido a que le cuesta atravesar el líquido cefalorraquídeo, y debe sustituirse por ceftriaxona o cefotaxima solas o en combinación con vancomicina¹⁵⁰, según el patrón de sensibilidad antibiótica.

La EI por estreptococos de los grupos A, B, C y G (incluido el grupo de *Streptococcus anginosus*: *S. constellatus*, *S. anginosus* y *S. intermedius*) es relativamente rara¹⁵¹. Los estreptococos del grupo A son uniformemente sensibles a los betalactámicos (CIM $\leq 0,12 \text{ mg/l}$), mientras que los otros serogrupos pueden mostrar cierto grado de resistencia. La EI por estreptococos del grupo B se asocia a menudo con periparto, pero ahora ocurre en adultos, sobre todo ancianos. Los estreptococos de los grupos B, C y G y *S. anginosus* producen abscesos y pueden requerir cirugía adyuvante¹⁵¹. La mortalidad de la EVP por el grupo B es muy alta y se recomienda cirugía cardiaca¹⁵². El tratamiento antibiótico es similar al de los estreptococos orales (tabla 16), excepto que no está recomendada la terapia de corta duración. La gentamicina se debe administrar durante 2 semanas.

7.5. *Granulicatella* y *Abiotrophia* (antes estreptococos nutricionalmente deficientes)

Granulicatella y *Abiotrophia* producen EI de curso prolongado asociada a grandes vegetaciones ($> 10 \text{ mm}$), mayores tasas de complicaciones y de sustitución valvular (alrededor del 50%)^{153,154}, posiblemente por retraso en el diagnóstico y el tratamiento. Las recomendaciones antibióticas incluyen penicilina G, ceftriaxona o vancomicina durante 6 semanas, combinadas con un aminoglucósido durante al menos las primeras 2 semanas^{153,154}.

7.6. *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos

Staphylococcus aureus suele causar una EI aguda y destructiva, mientras que los ECN producen más infecciones valvulares duraderas (excepto *Streptococcus lugdunensis*¹⁵⁵ y algunos casos de *S. capitis*)^{156,157}. En la tabla 17 se presenta un resumen de las recomendaciones del tratamiento de la EI en válvula nativa y protésica por *S. aureus* y ECN resistentes y sensibles a la meticilina. Es importante señalar que ya no está recomendado añadir un aminoglucósido al tratamiento de la EVN por estafilococos, debido a que aumenta la toxicidad renal^{128,158}. Se han propuesto tratamientos orales de corta duración (2 semanas) para *S. aureus* sensible a la meticilina en los casos de EVN derecha sin complicaciones (véase también el apartado 12.4.2), pero estos regímenes no son válidos para la EI izquierda. Para los pacientes alérgicos a la penicilina con EI por *S. aureus* sensible a la meticilina, se puede intentar una desensibilización a la penicilina cuando el paciente esté estable, ya que la vancomicina es inferior a los betalactámicos¹⁵⁹ y no debe administrarse. Si no se puede administrar betalactámicos, se debe escoger la daptomicina siempre que esté disponible y administrarla en combinación con otros fármacos antiestafilococicos eficaces para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencias. Algunos expertos recomiendan una combinación de dosis altas de

Tabla 16Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa debida a estreptococos orales y del grupo *Streptococcus bovis*^a

Antibiótico	Dosis y vía	Duración (semanas)	Clase ^b	Nivel ^c	Ref ^d	Comentarios
Cepas de estreptococos orales y digestivos sensibles a la penicilina (CIM ≤ 0,125 mg/l)						
<i>Tratamiento estándar: 4 semanas</i>						
Penicilina G o	12-18 millones U/día i.v. en 4-6 dosis o continuamente	4	I	B	6,8, 135-139	Preferido en pacientes > 65 años o con deterioro de la función renal o del nervio craneal VIII (vestibuloclear) Se recomienda tratamiento de 6 semanas para pacientes con EVP
Amoxicilina ^e o	100-200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4	I	B		
Ceftriaxona ^f	2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis	4	I	B		
Dosis pediátricas^g						
Penicilina G 200.000 U/kg/día i.v. en 4-6 dosis divididas						
Amoxicilina 300 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis divididas a partes iguales						
Ceftriaxona 100 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis						
<i>Tratamiento estándar: 2 semanas</i>						
Penicilina G o	12-18 millones U/día i.v. en 4-6 dosis o continuamente	2	I	B	6,8,127, 135-138	Recomendado solo para pacientes con EVN no complicada con función renal normal
Amoxicilina ^e o	100-200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	2	I	B		
Ceftriaxona ^f combinada con	2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	I	B		
Gentamicina ^h o	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	I	B		
Netilmicina	4-5 mg/kg/día i.v. en 1 dosis	2	I	B		La netilmicina no está disponible en todos los países europeos
Dosis pediátricas^g						
Penicilina G, amoxicilina y ceftriaxona, como se indica arriba						
Gentamicina 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis o 3 dosis divididas a partes iguales						
<i>Para pacientes alérgicos a los betalactámicosⁱ</i>						
Vancomicina ^j	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4	I	C		Se recomienda un tratamiento de 6 semanas para pacientes con EVP
Dosis pediátricas^g						
Vancomicina 40 mg/kg/día i.v. en 2 o 3 dosis divididas a partes iguales						
Cepas relativamente resistentes a la penicilina (CIM 0,250-2 mg/l)^k						
<i>Tratamiento estándar</i>						
Penicilina G o	24 millones U/día i.v. en 4-6 dosis o continuamente	4	I	B	6,8,135, 136	Se recomienda un tratamiento de 6 semanas para pacientes con EVP
Amoxicilina ^e o	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4	I	B		
Ceftriaxona ^f combinada con	2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis	4	I	B		
Gentamicina ^h	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	I	B		
<i>Para pacientes alérgicos a los betalactámicosⁱ</i>						
Vancomicina ^j con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4	I	C		Se recomienda un tratamiento de 6 semanas en pacientes con EVP
Gentamicina ^k	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	I	C		
Dosis pediátricas^g						
Igual que más arriba						

CIM: concentración inhibidora mínima; EI: endocarditis infecciosa; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso.

^aVéase en el texto completo otras especies de estreptococos.

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

^dReferencias que respaldan las recomendaciones.

^eO ampicilina, mismas dosis que amoxicilina.

^fPreferido en tratamiento ambulatorio.

^gLas dosis pediátricas no deben exceder las de los adultos.

^hSe debe monitorizar la función renal y las concentraciones séricas de gentamicina una vez a la semana. Cuando se administre en una única dosis diaria, las concentraciones séricas previas a la dosis tienen que ser < 1 mg/l y las posteriores a la dosis (pico; 1 h después de la inyección) tienen que ser ~10-12 mg/l¹⁴⁸.

ⁱSe puede intentar una desensibilización a la penicilina en pacientes estables.

^jLas concentraciones séricas de vancomicina tienen que alcanzar los 10-15 mg/l antes de la dosis, aunque algunos expertos recomiendan aumentar la dosis de vancomicina a 45-60 mg/kg/día i.v. en 2 o 3 dosis divididas para alcanzar una concentración sérica mínima (C_{min}) de vancomicina 15-20 mg/l igual que en la endocarditis estafilocócica. No obstante, la dosis de vancomicina no debe exceder los 2 g/día a menos que se monitorice la concentración sérica y se pueda ajustar para obtener un pico de concentración plasmática de 30-45 µg/ml 1 h después de concluir la infusión i.v. del antibiótico.

^kSe debe tratar a los pacientes con cepas resistentes a la penicilina (CIM > 2 mg/l) igual que para la endocarditis enterocócica (véase la tabla 18).

Tabla 17Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus* spp.

Antibiótico	Dosis y vía	Duración (semanas)	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c	Comentarios
Válvulas nativas						
<i>Estafilococos sensibles a meticilina</i>						
(Flu)cloxacilina u oxacilina	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	4-6	I	B	6,8, 128,135, 136,158	No se recomienda añadir gentamicina porque no se ha demostrado beneficio clínico y tiene mayor toxicidad renal
Dosis pediátricas^d						
200-300 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis divididas a partes iguales						
Tratamiento alternativo*						
Cotrimoxazol ^e con	Sulfametoxazol 4.800 mg/día y trimetoprim 960 mg/día (i.v. en 4-6 dosis)	1 i.v. + 5 tomas orales	IIb	C		*Para <i>Staphylococcus aureus</i>
Clindamicina	1.800 mg/día i.v. en 3 dosis	1	IIb	C		
Dosis pediátricas^d						
Sulfametoxazol 60 mg/kg/día y Trimetoprim 12 mg/kg/día (i.v. en 2 dosis) Clindamicina 40 mg/kg/día (i.v. en 3 dosis)						
<i>Pacientes alérgicos a la penicilina^f o estafilococos resistentes a meticilina</i>						
Vancomicina ^g **	30-60 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis	4-6	I	B	6,8,135, 136	Se recomienda cefalosporinas (cefazolina 6 g/día o cefotaxima 6 g/día i.v. en 3 dosis) para pacientes con endocarditis sensible a meticilina alérgicos a la penicilina sin reacciones anafilácticas
Dosis pediátricas^d						
40 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis divididas a partes iguales						
Tratamiento alternativo**						
Daptomicina ^{h,i}	10 mg/kg/día i.v. una vez al día	4-6	IIa	C		La daptomicina es superior a la vancomicina para la bacteriemia por <i>S. aureus</i> sensible a meticilina y <i>S. aureus</i> resistente a meticilina, con una CIM para vancomicina > 1 mg/l
Dosis pediátricas^d						
10 mg/kg/día i.v. una vez al día						
Tratamiento alternativo*						
Cotrimoxazol ^e con	Sulfametoxazol 4.800 mg/día y trimetoprim 960 mg/día (i.v. en 4-6 dosis)	1 i.v. + 5 tomas orales	IIb	C		*Para <i>Staphylococcus aureus</i>
Clindamicina	1.800 mg/día i.v. en 3 dosis	1	IIb	C		
Válvulas protésicas						
<i>Estafilococos sensibles a meticilina</i>						
(Flu)cloxacilina u oxacilina con	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	≥ 6	I	B	6,8,135, 136	
Rifampicina ^j y	900-1.200 mg i.v. u oral en 2 o 3 dosis divididas	≥ 6	I	B		Algunos expertos proponen iniciar rifampicina 3-5 días después de vancomicina y gentamicina
Gentamicina ^k	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 o 2 dosis	2	I	B		La gentamicina se puede administrar en una única dosis diaria para reducir la toxicidad renal
Dosis pediátricas^d						
Oxacilina y (flu)cloxacilina, como arriba Rifampicina 20 mg/kg/día i.v. u oral en 3 dosis divididas a partes iguales						
<i>Pacientes alérgicos a la penicilina^f y estafilococos resistentes a la meticilina</i>						
Vancomicina ^g con	30-60 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis	≥ 6	I	B	6,8,135, 136	Se recomienda cefalosporinas (cefazolina 6 g/día o cefotaxima 6 g/día i.v. en 3 dosis) para pacientes con endocarditis sensible a meticilina alérgicos a la penicilina sin reacciones anafilácticas
Rifampicina ^j y	900-1.200 mg i.v. u oral en 2 o 3 dosis divididas	≥ 6	I	B		
Gentamicina ^k	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 o 2 dosis	2	I	B		Algunos expertos proponen iniciar rifampicina 3-5 días después que vancomicina y gentamicina
Dosis pediátricas^d						
Como arriba						

ABC: área bajo la curva; CIM: concentración inhibidora mínima; C_{min}: concentración mínima; EI: endocarditis infecciosa; EVP: endocarditis sobre válvula protésica.^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones.^dLas dosis pediátricas no deben exceder las de los adultos.^eFunciórenal, se debe monitorizar las concentraciones séricas de cotrimoxazol 1 vez por semana (2 veces por semana en pacientes con insuficiencia renal).^fSe puede intentar una desensibilización a la penicilina en pacientes estables.^gLas concentraciones valle de vancomicina (C_{min}) deben ser ≥ 20 mg/l. Se recomienda una ABC/CIM > 400 para vancomicina en infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina.^hMonitorizar la concentración plasmática de CPK al menos una vez por semana. Algunos expertos recomiendan añadir cloxacilina (2 g/4 h i.v.) o fosfomicina (2 g/6 h i.v.) a la daptomicina para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencia a la daptomicina.ⁱLa daptomicina y la fosfomicina no están disponibles en algunos países europeos.^jParece que la rifampicina desempeña un papel especial en las infecciones de dispositivos protésicos debido a que ayuda a eliminar las bacterias adheridas al material extraño¹⁵⁷. El uso de rifampicina exclusivamente se asocia a alta frecuencia de resistencia microbiana, y no se recomienda. La rifampicina aumenta el metabolismo hepático de warfarina y otros fármacos.^kSe debe monitorizar la función renal y las concentraciones séricas de gentamicina 1 vez por semana (2 veces por semana en pacientes con insuficiencia renal).^lAbsencia de beneficio clínico al añadir rifampicina o gentamicina.

cotrimoxazol con clindamicina como alternativa para la EI por *S. aureus*¹⁶⁰. *S. lugdunensis* siempre es sensible a la meticilina y se puede tratar con cloxacilina¹⁵⁵.

La EVP por *S. aureus* conlleva un riesgo de muerte muy alto (> 45%)¹⁶¹ y a menudo requiere sustitución valvular. Otras diferencias respecto a la EVN son la duración total del tratamiento, el uso de aminoglucósidos y la adición de rifampicina tras 3-5 días de tratamiento antibiótico efectivo una vez eliminada la bacteriemia. Esta recomendación se basa en el efecto antagonista de las combinaciones antibióticas con rifampicina contra las bacterias duplicadoras/planctónicas y la sinergia observada contra las bacterias inactivas en la biopelícula, tal como se ha demostrado en los modelos de infección por cuerpo extraño y en el contexto clínico en infecciones por prótesis ortopédicas y vasculares. A pesar de que el nivel de evidencia es bajo, la adición de rifampicina al tratamiento de la EVP estafilocócica es una práctica estándar, aunque el tratamiento puede asociarse a resistencia microbiana, hepatotoxicidad e interacciones farmacológicas¹⁶⁴.

7.7. Estafilococos resistentes a meticilina y vancomicina

S. aureus resistente a meticilina produce proteína fijadora de penicilina de baja afinidad, que confiere resistencia cruzada a la mayoría de los betalactámicos. *S. aureus* resistente a meticilina suele ser resistente a múltiples antibióticos, lo que reduce las opciones terapéuticas a vancomicina y daptomicina para el tratamiento de las infecciones graves. No obstante, *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (CIM 4-8 mg/l) y *S. aureus* con resistencia heterointermedia a vancomicina (CIM ≤ 2 mg/l, pero con subpoblaciones que crecen a concentraciones mayores) han emergido en todo el mundo y se asocian a fracaso del tratamiento de la EI^{165,166}. Además, recientemente se han aislado en pacientes infectados algunas cepas de *S. aureus* muy resistentes a la vancomicina, que han requerido estrategias terapéuticas nuevas. Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios, publicados entre 1996 y 2011, sobre pacientes con bacteriemia por *S. aureus* resistentes a meticilina con cepas sensibles a vancomicina (CIM ≤ 2 mg/l)¹⁶⁷ han demostrado que una alta CIM de vancomicina (≥ 1,5 mg/l) se asocia a mayor mortalidad. La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico aprobado para la bacteriemia por *S. aureus* y EI derecha¹⁶⁸. Los estudios de cohortes de *S. aureus* y EI por ECN^{132,168-170} han demostrado que la daptomicina es por lo menos tan eficaz como la vancomicina, y en dos estudios de cohortes con bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina con una alta CIM de vancomicina (> 1 mg/l)^{171,172}, la daptomicina se asoció a mejores resultados clínicos (incluida la supervivencia) que la vancomicina. Es importante señalar que la daptomicina se debe administrar en dosis adecuadas y combinarla con otros antibióticos para evitar resistencias futuras en pacientes con EI^{168,173}. Por esta razón, la daptomicina se debe administrar a dosis altas (≥ 10 mg/kg), y la mayoría de los expertos recomiendan combinarla con betalactámicos¹³³ o fosfomicina¹³⁴ (los betalactámicos –y probablemente la fosfomicina– aumentan la unión de la daptomicina a la membrana al reducir la carga positiva de la superficie) para el tratamiento de la EVN y con gentamicina y rifampicina para el tratamiento de la EVP^{168,173,174}.

Otras alternativas son la fosfomicina con imipenem¹⁷⁵, los betalactámicos nuevos con relativamente buena afinidad por la proteína fijadora de penicilina, como la ceftarolina¹⁷⁶, la quinupristina-dalfopristina, con o sin betalactámicos^{177,178}, los betalactámicos con oxazolidinonas (linezolid)¹⁷⁹, los betalactámicos con vancomicina¹⁸⁰ y las dosis altas de trimetoprim/sulfametoaxazol y clindamicina¹⁶⁰. Estos casos justifican el manejo colaborativo con un especialista en enfermedades infecciosas.

7.8. Enterococcus spp.

La EI enterocócica está causada principalmente por *Enterococcus faecalis* (el 90% de los casos) y, más raramente, por *E. faecium* (el 5%

de los casos) u otras especies¹⁸¹. Estos microorganismos plantean dos grandes problemas. En primer lugar, los enterococos son altamente resistentes a la muerte inducida por antibióticos y suprimirlos requiere una administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones bactericidas sinérgicas de dos inhibidores de la pared celular (ampicilina más ceftriaxona, que tienen un efecto sinérgico e inhiben las proteínas fijadoras de penicilina de manera complementaria) o un inhibidor de la pared celular con aminoglucósidos (tabla 18). En segundo lugar, pueden ser resistentes a múltiples fármacos, incluidos los aminoglucósidos (alto grado de resistencia aminoglucosídica), betalactámicos (a través de la modificación de la proteína fijadora de penicilina 5 y, en ocasiones, las betalactamasas) y vancomicina¹⁸².

Las cepas completamente sensibles a la penicilina (CIM de penicilina ≤ 8 mg/l) se tratan con penicilina G o ampicilina (o amoxicilina) combinadas con gentamicina. La ampicilina (o amoxicilina) es preferible debido a que la CIM es 2-4 veces menor. La resistencia a la gentamicina es frecuente tanto en *E. faecalis* como en *E. faecium*¹⁸². Un aminoglucósido con una CIM > 500 mg/l se asocia a pérdida de la sinergia bactericida con los inhibidores de la pared celular, por lo que no se debe usar aminoglucósidos en estas condiciones. La estreptomicina puede seguir siendo activa en estos casos y es útil como alternativa.

Recientemente se han producido dos avances importantes. El primero es la demostración, en diversos estudios de cohortes que incluyen cientos de casos de EI con *E. faecalis*, que la ampicilina más ceftriaxona es tan eficaz como la ampicilina más gentamicina para tratar la EI por *E. faecalis* sin alto grado de resistencia aminoglucosídica. También es una estrategia más segura, ya que no presenta ninguna nefrotoxicidad¹⁸³⁻¹⁸⁵. Además, esta es la combinación de elección para tratar la EI por *E. faecalis* con alto grado de resistencia aminoglucosídica. El segundo avance es que la dosis diaria total de gentamicina se puede administrar en una única dosis al día en lugar de las dos o tres dosis divididas que se había recomendado hasta ahora y, además, la duración del tratamiento de la EI por *E. faecalis* sin resistencia aminoglucosídica se puede acortar de manera segura de 4-6 semanas a solo 2, lo que reduce la tasa de neurotoxicidad a cifras muy bajas^{129,186,187}.

La resistencia a los betalactámicos y la vancomicina se observa principalmente en *E. faecium*. Debido a que la resistencia dual es rara, los betalactámicos deben usarse contra las cepas resistentes a vancomicina y viceversa. Se han descrito resultados variables con quinupristina-dalfopristina (que no son activos contra *E. faecalis*), linezolid, daptomicina (combinada con ampicilina, ertapenem o ceftarolina) y tigeciclina. De nuevo, estas situaciones requieren la experiencia de un especialista en enfermedades infecciosas.

7.9. Bacterias Gram negativas

7.9.1. Del grupo HACEK

Los bacilos Gram negativos del grupo HACEK son microorganismos de cultivo exigente y se debe informar al laboratorio de que se considera la posibilidad de infección con estos agentes, ya que pueden ser necesarios estudios especializados (véase también el apartado 5). Debido a que son de crecimiento lento, las pruebas de CIM estándares pueden ser difíciles de interpretar. Algunos bacilos del grupo HACEK producen betalactamasas, por lo que ya no se puede considerar la ampicilina como opción de primera línea. Por el contrario, son sensibles a la ceftriaxona, otras cefalosporinas de tercera generación y quinolonas; el tratamiento estándar es la ceftriaxona 2 g/día durante 4 semanas en la EVN y 6 semanas en la EVP. Si no producen betalactamasa, una opción posible es ampicilina (12 g/día i.v. en 4 o 6 dosis) más gentamicina (3 mg/kg/día divididos en 2 o 3 dosis) durante 4-6 semanas. El ciprofloxacino (400 mg/8-12 h i.v. o 750 mg/12 h oral) es una alternativa no tan bien validada^{188,189}.

Tabla 18Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus* spp.

Antibiótico	Dosis y vía	Duración, semanas	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c	Comentarios
<i>Cepas sensibles a los betalactámicos y la gentamicina (véase extractos resistentes^{d,f})</i>						
Amoxicilina ^g con	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4-6	I	B	6,8,129, 135,136, 186	Se recomienda un tratamiento de 6 semanas para pacientes con síntomas > 3 meses o EVP
Gentamicina ^h	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2-6 ⁱ	I	B		
Dosis pediátricas^j						
	Ampicilina 300 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis divididas a partes iguales					
	Gentamicina 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 3 dosis divididas a partes iguales					
Ampicilina con	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	6	I	B	183-185	Esta combinación es activa contra las cepas de <i>Enterococcus faecalis</i> con o sin alto grado de resistencia aminoglucosídica, y es la combinación de elección para pacientes con endocarditis por <i>E. faecalis</i> con alto grado de resistencia aminoglucosídica
Ceftriaxona	4 g/día i.v. o i.m. en 2 dosis	6	I	B		Esta combinación no es activa contra <i>E. faecium</i>
Dosis pediátricas^j						
	Amoxicilina, como arriba					
	Ceftriaxona 100 mg/kg/12 h i.v. o i.m.					
Vancomicina ^k con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	6	I	C		
Gentamicina ^h	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	6	I	C		
Dosis pediátricas^j						
	Vancomicina 40 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis divididas a partes iguales					
	Gentamicina, como arriba					

CIM: concentración inhibidora mínima; EI: endocarditis infecciosa; EVP: endocarditis en válvula protésica.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones.^dAlto grado de resistencia a la gentamicina (CIM > 500 mg/l): si es sensible a la estreptomicina, sustituir la gentamicina por estreptomicina 15 mg/kg/día en dos dosis divididas a partes iguales.^eResistencia a los betalactámicos: a) si se debe a la producción de betalactamasa, sustituir la ampicilina por ampicilina-sulbactam o la amoxicilina por amoxicilina-clavulánico, y b) si se debe a una alteración de la proteína fijadora de penicilina 5, utilizar regímenes basados en vancomicina.^fMultirresistencia a aminoglucósidos, betalactámicos y vancomicina: las alternativas propuestas son: a) daptomicina 10 mg/kg/día más ampicilina 200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis; b) linezolid 2 × 600 mg/día i.v. u oral durante ≥ 8 semanas (IIa, C) (monitorizar toxicidad hematológica); c) quinupristina-dalfopristina 3 × 7,5 mg/kg/día durante ≥ 8 semanas. La quinupristina/dalfopristina no es activa contra *E. faecalis*, y d) sobre las otras combinaciones (daptomicina más ertapenem o ceftarolina), consúltense con los especialistas en enfermedades infecciosas.^gO ampicilina, a las mismas dosis que amoxicilina.^hMonitorizar las concentraciones séricas de aminoglucósidos y la función renal tal como se indica en la tabla 16.ⁱAlgunos expertos recomiendan administrar gentamicina solo durante 2 semanas (IIa, B).^jLas dosis pediátricas no deben exceder las de los adultos.^kMonitorizar las concentraciones séricas de vancomicina tal como se indica en la tabla 16.

7.9.2. De otros grupos (no HACEK)

La International Collaboration on Endocarditis (ICE) ha documentado bacterias Gram negativas no HACEK en 49 (1,8%) de 2.761 casos de EI¹⁹⁰. El tratamiento recomendado es la cirugía precoz junto con terapia a largo plazo (al menos 6 semanas) de combinaciones bactericidas de betalactámicos y aminoglucósidos, en algunas ocasiones con adición de quinolonas o cotrimoxazol. Puede ser útil realizar pruebas bactericidas *in vitro* y monitorizar la concentración sérica de antibióticos. Debido a que se trata de condiciones raras y graves, debe discutirlas todo el equipo multidisciplinario o consultarlas con un especialista en enfermedades infecciosas.

7.10. Endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo

Las causas principales de EI con hemocultivo negativo se resumen en el apartado 5.4.2^{191,192}. Las opciones de tratamiento se resumen en la tabla 19^{192,193}. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas del equipo multidisciplinario de endocarditis.

7.11. Hongos

Los hongos se observan con más frecuencia en la EVP, la EI de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y pacientes inmunodeficientes¹⁹⁸. Predominan las infecciones por *Candida* y *Aspergillus* spp., el cual causa EI con hemocultivo negativo^{199,200}. La mortalidad es muy alta (> 50%) y el tratamiento requiere la combinación de antifúngicos y sustitución valvular quirúrgica^{135,198-200}. El tratamiento antifúngico para la EI por *Candida* incluye la administración de anfotericina B liposomal (u otras formulaciones lípidicas) con o sin flucitosina o una equinocandina a dosis altas; para la EI por *Aspergillus*, el voriconazol es el fármaco de elección y algunos expertos recomiendan la adición de una equinocandina o anfotericina B^{135,198,200,201}. Está recomendado el tratamiento supresor a largo plazo con azoles orales (fluconazol para *Candida* y voriconazol para *Aspergillus*), algunas veces de por vida^{135,198,201}. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas del equipo multidisciplinario de endocarditis.

7.12. Tratamiento empírico

El tratamiento de la EI debe iniciarse inmediatamente. Hay que extraer tres series de hemocultivos a intervalos de 30 min antes de empezar la terapia antibiótica²⁰². La elección inicial del tratamiento empírico depende de varias consideraciones:

- Si el paciente ha recibido terapia antibiótica previamente.
- Si la infección afecta a una válvula nativa o a una protésica (y si es así, en qué momento se realizó la cirugía —EVP temprana frente a tardía—).
- Lugar de la infección (extrahospitalaria, EI nosocomial asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos o EI no nosocomial) y conocimiento de la epidemiología local, sobre todo en cuanto a la resistencia a los antibióticos y patógenos específicos con hemocultivo verdaderamente negativo (tabla 19).
- La administración de cloxacilina/cefazolina se asocia a tasas de mortalidad más bajas que otros betalactámicos, como amoxicilina/ácido clavulánico o ampicilina/sulbactam²⁰³, y la vancomicina para el tratamiento empírico de la bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* sensible a la meticilina¹⁵⁹.

Los regímenes terapéuticos propuestos para el tratamiento empírico del paciente agudo se resumen en la tabla 20. Los regímenes para EVN y EVP deben cubrir estafilococos, estreptococos y enterococos. Los regímenes para EVP temprana o EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos deben cubrir estafilococos resistentes a meticilina, enterococos e, idealmente, patógenos Gram negativos no HACEK. Una vez identificado el patógeno (normalmente en menos de 48 h), el tratamiento antibiótico se debe adaptar al patrón de sensibilidad microbiana.

7.13. Tratamiento de la endocarditis infecciosa con antibiótico parenteral para pacientes ambulatorios

El tratamiento con antibiótico parenteral para el paciente ambulatorio se usa para consolidar la terapia antimicrobiana una vez controladas las complicaciones críticas relacionadas con la infección (p. ej., abscesos perivalvulares, IC aguda, émbolos sépticos y accidentes cerebrovasculares)²⁰⁴⁻²⁰⁷. Se puede identificar dos fases diferenciadas en el curso de la terapia antibiótica: *a*) una fase crítica inicial (las primeras 2 semanas de tratamiento), durante la cual el tratamiento ambulatorio con antibiótico parenteral tiene una indicación restringida, y *b*) una segunda fase de continuación (después de las 2 semanas de tratamiento) en la que el tratamiento ambulatorio con antibiótico parenteral puede ser factible. En la tabla 21 se resumen las preguntas más destacadas que hay que abordar cuando se considera un tratamiento ambulatorio con antibiótico parenteral en la EI²⁰⁵.

8. ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA VÁLVULA NATIVA IZQUIERDA: COMPLICACIONES Y MANEJO

Aproximadamente la mitad de los pacientes con EI precisan tratamiento quirúrgico debido a complicaciones graves⁵⁴. Las razones para considerar una cirugía precoz en la fase activa (es decir, cuando el paciente todavía está en tratamiento antibiótico) son evitar la IC progresiva y el daño estructural irreversible causado por la infección grave y prevenir la embolia sistémica^{6,54,115,208-210}. Por otra parte, el tratamiento quirúrgico durante la fase activa de la enfermedad se asocia a un riesgo significativo. La cirugía está justificada en pacientes con características de alto riesgo que tengan pocas probabilidades de curarse con el tratamiento antibiótico y que no presenten comorbilidades o complicaciones que reduzcan drásticamente las perspectivas

Tabla 19

Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo

Patógeno	Tratamiento propuesto ^a	Objetivo del tratamiento
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclina (200 mg/24 h) más cotrimoxazol (960 mg/12 h) más rifampicina (300-600/24 h) durante 3-6 meses ^b , oral	El éxito del tratamiento se define como un título de anticuerpos < 1:60. Algunos autores recomiendan añadir gentamicina durante las primeras 3 semanas
<i>Coxiella burnetii</i> (causante de la fiebre Q)	Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) ^c , oral (> 18 meses de tratamiento)	El éxito del tratamiento se define como títulos de IgG antifase I < 1:200, e IgA e IgM < 1:50
<i>Bartonella</i> spp. ^d	Doxiciclina 100 mg/12 h oral durante 4 semanas más gentamicina (3 mg/24 h) i.v. durante 2 semanas	Se espera una tasa de éxito del tratamiento ≥ 90% de los casos
<i>Legionella</i> spp.	Levofloxacino (500 mg/12 h) i.v. u oral ≥ 6 semanas o claritromicina (500 mg/12 h) i.v. durante 2 semanas, luego oral durante 4 semanas más rifampicina (300-1.200 mg/24 h)	Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloxacino (500 mg/12 h) i.v. u oral ≥ 6 meses ^e	Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo
<i>Tropheryma whipplei</i> (causante de la enfermedad de Whipple) ^f	Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) ^c oral ≥ 18 meses	Tratamiento de larga duración; se desconoce cuál es la duración óptima

EI: endocarditis infecciosa; Ig: inmunoglobulina; i.v.: intravenoso.

Adaptado de Brouqui et al¹⁹³.

^aComo no hay series grandes, se desconoce la duración óptima del tratamiento de EI debida a estos patógenos. Las duraciones que se presentan se basan en informes de casos seleccionados. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.

^bLa adición de estreptomicina (15 mg/kg/24 h en 2 dosis) durante las primeras semanas es opcional.

^cLa doxiciclina más hidroxicloroquina (con monitorización de la concentración sérica de hidroxicloroquina) es significativamente superior a la doxiciclina¹⁹⁴.

^dSe han descrito diversos regímenes terapéuticos, incluidas las aminopenicilinas (ampicilina o amoxicilina, 12 g/24 h i.v.) o las cefalosporinas (ceftriaxona 2 g/24 h i.v.) combinadas con aminoglucósidos (gentamicina o netilmicina)¹⁹⁵. Las dosis son las mismas que en la EI estreptocócica y enterocócica (tablas 16 y 18)^{196,197}.

^eLas fluoroquinolonas nuevas (levofloxacino, moxifloxacino) son más potentes que el ciprofloxacino contra los patógenos intracelulares como *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. y *Chlamydia* spp.

^fEl tratamiento de la EI de Whipple sigue siendo muy empírico. En caso de afección del sistema nervioso central, se debe añadir sulfadiazina 1,5 g/6 h oral a la doxiciclina. Un tratamiento alternativo es la ceftriaxona (2 g/24 h i.v.) durante 2-4 semanas o la penicilina G (2 millones U/4 h) y la estreptomicina (1 g/24 h) i.v. durante 2-4 semanas seguidas de cotrimoxazol (800 mg/12 h) oral. El trimetoprim no es activo contra *T. whipplei*. Se han descrito tasas de éxito con el tratamiento a largo plazo (> 1 año).

Tabla 20Propuesta de regímenes antibióticos para el tratamiento empírico inicial de la endocarditis infecciosa en los pacientes críticos agudos (antes de la identificación del patógeno)^a

Antibiótico	Dosis y vía	Clase ^b	Nivel ^c	Comentarios
Endocarditis en válvula nativa o endocarditis tardía en válvula protésica (≥ 12 meses tras la cirugía) adquirida en la comunidad				
Ampicilina con	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	IIa	C	El tratamiento de los pacientes con EI que tengan hemocultivo negativo se debe consultar con un especialista en enfermedades infecciosas
(Flu)cloxacilina u oxacilina con	12 g/día i.v. en 4-6 dosis			
Gentamicina ^d	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis			
Vancomicina ^d con	30-60 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis	IIb	C	Para pacientes alérgicos a la penicilina
Gentamicina ^d	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis			
EVP temprana (< 12 meses tras la cirugía) o endocarditis nosocomial y no nosocomial asociada a dispositivos diagnósticos y terapéuticos				
Vancomicina ^d con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	IIb	C	La rifampicina solo está recomendada para EVP y debe iniciarse 3-5 días después que la vancomicina, según la recomendación de algunos expertos. Para la EVN asociada a dispositivos diagnósticos y terapéuticos en un contexto de prevalencia de infecciones por <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina > 5%, algunos expertos recomiendan la combinación de cloxacilina más vancomicina hasta conseguir la identificación final de <i>S. aureus</i>
Gentamicina ^d con	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis			
Rifampicina	900-1.200 mg i.v. u oral divididos en 2 o 3 dosis			

EVN: endocarditis en válvula nativa; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; PVE: endocarditis en válvula protésica.

^aSi los hemocultivos iniciales son negativos y no hay respuesta clínica, considérese como etiología la EI de hemocultivo negativo (véase el apartado 7.10) y la posibilidad de cirugía para el diagnóstico molecular y el tratamiento. En estos casos, se tiene que tener en cuenta ampliar el espectro antibiótico a patógenos con hemocultivos negativos (doxiciclina, quinolonas).^bClase de recomendación.^cNivel de evidencia.^dMonitorizar las dosis de gentamicina o vancomicina tal como se describe en las tablas 16 y 17.**Tabla 21**

Criterios que determinan la conveniencia de realizar un tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio a pacientes con endocarditis infecciosa

Fase del tratamiento	Guía de uso
Fase crítica (semanas 0-2)	<ul style="list-style-type: none"> Las complicaciones ocurren en esta fase Es preferible el tratamiento con hospitalización durante esta fase Considerar tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio si: infección por estreptococos orales o <i>S. bovis</i>^a, válvula nativa^b, paciente estable, ausencia de complicaciones
Fase de continuación (después de la semana 2)	<ul style="list-style-type: none"> Considerar tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio si el paciente está médica mente estable No considerar tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio si: IC, hallazgos ecocardiográficos preocupantes, signos neurológicos o deterioro renal
Fundamental para el tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio	<ul style="list-style-type: none"> Asesorar al paciente y el personal Valoración regular después del alta (enfermeras, 1/día; médico responsable^c, 1 o 2/semana)^d Se prefiere un programa dirigido por el médico, no un modelo de infusión en casa

EI: endocarditis infecciosa; EVP: endocarditis sobre válvula protésica; IC: insuficiencia cardiaca.

Adaptado de Andrews et al²⁰⁵.^aPara otros patógenos, se recomienda consulta con el especialista de enfermedades infecciosas.^bPara pacientes con EVP tardía, se recomienda consulta con el especialista de enfermedades infecciosas.^cPreferiblemente que forme parte del equipo multidisciplinario de endocarditis.^dLos médicos de familia pueden visitar al paciente una vez por semana si es necesario.de recuperación. La edad por sí sola no es contraindicación para la cirugía²¹¹.Se recomienda realizar una consulta temprana con el cirujano cardiaco para determinar la mejor estrategia terapéutica. La identificación de los pacientes que requieren cirugía precoz suele ser difícil y es un objetivo importante del equipo cardiaco multidisciplinario. Se debe considerar cada caso de manera individualizada y es preciso identificar en el momento del diagnóstico todos los factores asociados a un aumento del riesgo. A menudo, la necesidad de cirugía se determina por una combinación de varias características de alto riesgo²¹¹.En algunos casos se tiene que realizar una cirugía de emergencia (en las primeras 24 h) o de urgencia (en pocos días, menos de 7), independientemente de la duración del tratamiento antibiótico. En otros casos, la cirugía se puede posponer para permitir un tratamiento antibiótico de 1 o 2 semanas bajo estricta vigilancia clínica y ecocardiográfica antes de realizar el procedimiento quirúrgico electivo^{63,115}. Las tres indicaciones principales para la cirugía precoz en la EI son la IC, la infección incontrolada y la prevención de complicaciones embólicas²¹²⁻²¹⁶ (tabla 22).

8.1. Insuficiencia cardiaca

8.1.1. Insuficiencia cardiaca en la endocarditis infecciosa

La IC es la complicación más frecuente de la EI y representa la indicación más habitual para cirugía en este contexto clínico⁵⁴. La IC se observa en un 42-60% de los casos de EVN y es más frecuente cuando la EI afecta a la válvula aórtica que cuando afecta a la mitral^{111,208,212}. La IC está causada principalmente por la aparición o empeoramiento de una insuficiencia aórtica o mitral grave, aunque también la pueden causar fistulas intracardiacas²¹³ y, más raramente, obstrucción valvular.

La insuficiencia valvular en la EVN puede ocurrir como consecuencia de una rotura de cuerdas de la válvula mitral, rotura de valva (valva flotante), perforación de valva o interferencia de la vegetación

Tabla 22

Indicaciones y momento de la cirugía en la endocarditis infecciosa izquierda (endocarditis en válvula nativa y endocarditis en válvula protésica)

Indicaciones de cirugía	Momento ^a	Clase ^b	Nivel ^c	Ref ^d
1. Insuficiencia cardiaca				
EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave, obstrucción o fistula que causa edema pulmonar refractario o shock cardiógenico	Emergencia	I	B	111,115, 213,216
EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica	Urgente	I	B	37,115, 209,216, 220,221
2. Infección incontrolada				
Infeción localmente incontrolada (absceso, seudoaneurisma, fistula, vegetación grande)	Urgente	I	B	37,209, 216
Infeción causada por hongos o microorganismos multirresistentes	Urgente/electiva	I	C	
Hemocultivos persistentemente positivos pese a los adecuados tratamiento antibiótico y control de los focos metastásicos sépticos	Urgente	IIa	B	123
EVP causada por estafilococos o bacterias Gram negativas no HACEK	Urgente/electiva	IIa	C	
3. Prevención de embolias				
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones persistentes > 10 mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico adecuado	Urgente	I	B	9,58,72, 113,222
EVN aórtica o mitral con vegetaciones > 10 mm asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia y riesgo operatorio bajo	Urgente	IIa	B	9
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas muy grandes (> 30 mm)	Urgente	IIa	B	113
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas grandes (> 15 mm) y sin otra indicación para cirugía ^e	Urgente	IIb	C	

El: endocarditis infecciosa; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini ikenellacorrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*; IC: insuficiencia cardiaca.

^aCirugía de emergencia: cirugía que se lleva a cabo en las primeras 24 h; cirugía urgente: la que se lleva a cabo en pocos días; cirugía electiva: la que se lleva a cabo después de al menos 1-2 semanas de tratamiento antibiótico.

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

^dReferencias que respaldan las recomendaciones

^eSe prefiere cirugía cuando sea factible un procedimiento que preserve la válvula nativa.

con el cierre de la valva. Una situación especial es la infección de la valva mitral anterior como consecuencia del flujo regurgitante infectado de una EI aórtica²¹⁴. El aneurisma resultante en el lado auricular de la valva mitral puede conducir a una perforación mitral²¹⁵.

La presentación clínica de la IC incluye disnea, edema pulmonar y shock cardiógenico^{111,120}. De los pacientes del gran estudio prospectivo de cohortes de la ICE con IC y EI, el 66% estaba en clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) III o IV²¹⁶. Además de los hallazgos clínicos, la ETT es esencial para la evaluación inicial y el seguimiento⁶⁴. La perforación valvular, las lesiones mitrales secundarias y los aneurismas se evalúan mejor con ETE^{64,65,214}. La ecocardiografía también es útil para evaluar las consecuencias hemodinámicas de la disfunción valvular, medir la presión arterial pulmonar, detectar la presencia de derrame pericárdico y evaluar y monitorizar la función sistólica ventricular izquierda y las presiones de llenado izquierdas y derechas⁶⁴. El péptido natriurético de tipo B tiene utilidad potencial en el diagnóstico y la monitorización de la IC en la EI²¹⁷. La elevación de troponinas cardíacas y péptido natriurético de tipo B se asocia a resultados adversos en la EI^{218,219}. La IC de moderada a grave es el más importante predictor de muerte durante el ingreso, a los 6 meses y a 1 año^{52,109,111,117,208}.

8.1.2. Indicaciones y planificación de la cirugía en presencia de insuficiencia cardiaca en la endocarditis infecciosa (tabla 22)

De las decisiones sobre la identificación de los candidatos para cirugía y la planificación del momento de la cirugía debe encargarse preferiblemente todo el equipo multidisciplinario de endocarditis¹¹⁸. La presencia de IC indica cirugía en la mayoría de los pacientes con EI y es la indicación principal para cirugía urgente^{115,124}. La cirugía está indicada para pacientes con IC causada por insuficiencia aórtica o mitral grave, fistulas intracardiacas u obstrucción valvular por vegeta-

ciones. La cirugía también está indicada para pacientes con insuficiencia aórtica o mitral aguda grave sin clínica de IC pero con signos ecocardiográficos de aumento de la presión telediastólica ventricular izquierda (cierre prematuro de la válvula mitral), elevación de la presión arterial izquierda o hipertensión pulmonar de moderada a grave. Estas recomendaciones se aplican tanto en EVN como en EVP^{37,220,221}.

La cirugía debe realizarse con carácter de emergencia, independientemente del estado de la infección, cuando los pacientes sufren edema pulmonar persistente o shock cardiógenico a pesar del tratamiento médico⁶³. La cirugía debe realizarse con carácter urgente cuando la IC sea menos grave. También debe realizarse cirugía urgente a los pacientes con insuficiencia aórtica o mitral grave y grandes vegetaciones, incluso en ausencia de IC⁹.

Para los pacientes con insuficiencia valvular grave bien tolerada (NYHA I-II) y sin otras indicaciones quirúrgicas, puede ser una buena opción un manejo médico con antibióticos bajo estricta vigilancia clínica y ecocardiográfica, aunque también se recomienda la cirugía precoz para pacientes con bajo riesgo quirúrgico seleccionados. Se debe considerar la cirugía electiva dependiendo de la tolerancia de la lesión valvular, de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la ESC sobre el manejo de valvulopatías⁵⁵.

En resumen, la IC es la complicación más frecuente de la EI y una de las más graves. Salvo que haya comorbilidades importantes, la IC es una indicación para cirugía precoz en la EVN y la EVP, incluso para pacientes en shock cardiógenico.

8.2. Infección incontrolada

La infección incontrolada es una de las complicaciones de la EI más temidas y la segunda causa de cirugía⁵⁴. Se considera infección

incontrolada cuando se produce una infección persistente y hay signos de infección localmente incontrolada. La infección por microorganismos resistentes o muy virulentos suele producir una infección incontrolada.

8.2.1. Infección persistente

La definición de infección persistente es arbitraria y consiste en fiebre y hemocultivos positivos persistentes después de 7-10 días de tratamiento antibiótico. La fiebre persistente es un problema observado con frecuencia durante el tratamiento de la EI. Normalmente la temperatura se normaliza en los primeros 7-10 días de tratamiento antibiótico específico. La fiebre persistente puede estar relacionada con varios factores, como una terapia antibiótica inadecuada, microorganismos resistentes, vías infectadas, infección localmente incontrolada, complicaciones embólicas, infección en una localización extracardiaca o reacción adversa a los antibióticos³. El manejo de la fiebre persistente incluye la sustitución de las vías intravenosas, repetición de las determinaciones de laboratorio, hemocultivos, ecocardiografía y búsqueda del foco de infección cardíaco o extracardiaco.

8.2.2. Extensión perivalvular en la endocarditis infecciosa

La extensión perivalvular en la EI es la causa más frecuente de infección incontrolada y se asocia a mal pronóstico y alta probabilidad de cirugía. Las complicaciones perivalvulares incluyen la formación de abscesos, seudoaneurismas y fistulas (definidos en la tabla 11)^{223,224}.

El absceso perivalvular es más habitual en la EI aórtica (un 10-40% en la EVN)^{3,225-227} y es frecuente en la EVP (56-100%)^{3,6}. En la EI mitral, los abscesos perivalvulares suelen localizarse posteriormente o lateralmente²²⁸. En la EI aórtica, la extensión perivalvular ocurre más frecuentemente en la fibrosa intervalvular mitroaórtica²²⁹. Los estudios ecocardiográficos seriados han demostrado que la formación de abscesos es un proceso dinámico, que empieza con el engrosamiento de la pared de la raíz aórtica y progresiva hacia el desarrollo de una fistula²²⁹. En un estudio, los más importantes factores de riesgo de complicaciones perivalvulares fueron la presencia de una válvula protésica, la localización aórtica y la infección con ECN²³⁰.

Los seudoaneurismas y las fistulas son complicaciones graves de la EI y se asocian frecuentemente a daño valvular y perivalvular muy grave^{213,231-233}. Se ha documentado una frecuencia de formación de fistulas en la EI del 1,6%, y *S. aureus* es el microorganismo más frecuentemente asociado (46%)²³³.

A pesar de las elevadas tasas de cirugía en esta población (87%), la mortalidad hospitalaria se mantiene alta (41%)^{213,233,234}. Otras complicaciones por extensión de la infección son menos frecuentes, como defectos septales ventriculares, bloqueo auriculoventricular de tercer grado y síndrome coronario agudo^{223,224,234}.

Se debe sospechar extensión perivalvular en casos de fiebre persistente de causa desconocida o bloqueo auriculoventricular de nueva aparición. Por lo tanto, se debe realizar electrocardiogramas frecuentes durante el tratamiento, sobre todo en la EI aórtica. La ETE, la TC multicorte y la PET/TC¹⁰³ son especialmente útiles para el diagnóstico de complicaciones perivalvulares, mientras que la sensibilidad de la ETT es < 50%²²⁵⁻²²⁸ (véase el apartado 5). De hecho, la extensión perivalvular se suele descubrir a partir de una ETE sistemática. No obstante, se puede pasar por alto la presencia de abscesos pequeños, incluso con la ETE, sobre todo los que tienen localización mitral cuando hay calcificación anular concomitante¹⁰¹.

8.2.3. Indicaciones y planificación de la cirugía en presencia de infección incontrolada en la endocarditis infecciosa (tabla 22)

Los resultados de la cirugía cuando la indicación quirúrgica es la infección incontrolada son peores que cuando la cirugía está indicada por otras razones^{124,235}.

8.2.3.1. Infección persistente

En algunos casos de EI, los antibióticos solos no son suficientes para eliminar la infección. La cirugía se ha indicado cuando hay fiebre y hemocultivos positivos persistentes durante varios días (7-10) a pesar de una pauta antibiótica adecuada y cuando se haya excluido los abscesos extracardiacos (esplénicos, vertebrales, cerebrales o renales) y otras causas de fiebre. No obstante, no está claro cuál es el mejor momento para la cirugía en esta difícil situación. Recientemente se ha demostrado que los hemocultivos positivos persistentes después de 48-72 h del inicio de los antibióticos son un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria¹²³. Estos resultados indican que se debe considerar la cirugía cuando los hemocultivos sigan positivos después de 3 días de terapia antibiótica, después de excluir otras causas de hemocultivos positivos persistentes (régimen antibiótico adaptado).

8.2.3.2. Signos de infección localmente incontrolada

Los signos de infección localmente incontrolada incluyen aumento del tamaño de las vegetaciones y formación de abscesos, seudoaneurismas y fistulas^{213,236,237}. También suele haber fiebre persistente y se recomienda cirugía lo antes posible. En algunos casos raros, se puede tratar los abscesos pequeños o los seudoaneurismas de manera conservadora con estrecho seguimiento clínico y ecocardiográfico, si no hay otras indicaciones quirúrgicas y la fiebre se controla fácilmente con antibióticos.

8.2.3.3. Infección por microorganismos con poca probabilidad de control mediante terapia antimicrobiana

La cirugía está indicada en la EI fúngica^{238,239}, casos de microorganismos multirresistentes (p. ej., *S. aureus* resistente a meticilina o enterococos resistentes a vancomicina) o infecciones raras causadas por bacterias Gram negativas. La cirugía también debe considerarse en la EVP causada por estafilococos o bacterias Gram negativas no HACEK. En la EVN por *S. aureus*, la cirugía está indicada cuando no se consiga una respuesta favorable y rápida a los antibióticos^{161,240,241} (tabla 22). Por último, se debe realizar cirugía a los pacientes con EVP e infección por *S. aureus*.

En resumen, la infección incontrolada frecuentemente está relacionada con la extensión perivalvular o con microorganismos «difíciles de tratar». Excepto cuando haya comorbilidades graves, la infección localmente incontrolada es una indicación para cirugía precoz en pacientes con EI.

8.3. Prevención de la embolia sistémica

8.3.1. Complicaciones embólicas en la endocarditis infecciosa

Los eventos embólicos son una frecuente complicación de la EI que pone en riesgo la vida del paciente y está relacionada con la migración de las vegetaciones cardíacas. El cerebro y el bazo son las localizaciones más frecuentes de embolización en la EI izquierda, mientras que la embolización pulmonar es frecuente en la EI sobre válvula nativa derecha y EI por cable de marcapasos. Los accidentes cerebrovasculares son una complicación grave y se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad¹⁰⁵. Por el contrario, las complicaciones embólicas pueden ser completamente silentes en un 20-50% de los pacientes con EI, sobre todo las que afectan a la circulación esplénica o cerebral, y pueden ser diagnosticadas mediante técnicas de imagen no invasivas^{83,84,242}. Por consiguiente, puede ser de utilidad la TC sistemática abdominal y cerebral. No obstante, el medio de contraste se tiene que utilizar con precaución en pacientes con deterioro renal o inestabilidad hemodinámica,

debido al riesgo de empeoramiento de la función renal en combinación con la nefrotoxicidad antibiótica.

En conjunto, el riesgo embólico es muy alto en la EI, ya que sufren complicaciones embólicas un 20-50% de los pacientes^{72,242-249}. Sin embargo, el riesgo de episodios nuevos (que aparecen después de iniciar la terapia antibiótica) es solo del 6-21%^{72,115,243}. Un estudio del grupo ICE²⁵⁰ ha demostrado que la incidencia de accidentes cerebro-vasculares en pacientes que recibían una terapia antimicrobiana adecuada era de 4,8 pacientes/1.000 días en la primera semana de tratamiento y caía hasta 1,7/1.000 en la segunda semana y después.

8.3.2. Predicción del riesgo de embolia

La ecocardiografía desempeña un papel fundamental en el pronóstico de las complicaciones embólicas^{72,115,246-252}, aunque la predicción sigue siendo difícil en cada caso individual. Diversos factores se asocian a mayor riesgo de embolia, como el tamaño y la movilidad de las vegetaciones^{72,242,246-253}, la localización de las vegetaciones en la válvula mitral^{72,246-249}, el aumento o disminución del tamaño de la vegetación durante el tratamiento antibiótico^{72,253}, ciertos microorganismos (*S. aureus*⁷², *S. bovis*²⁵⁴, *Candida* spp.), embolia previa⁷², EI multivalvar²⁴⁶ y marcadores biológicos²⁵⁵. Entre estos últimos, el tamaño y la movilidad de las vegetaciones son los más importantes predictores independientes de un nuevo evento embólico²⁵³. Los pacientes con vegetaciones > 10 mm de longitud tienen mayor riesgo de embolia^{58,253}, y este riesgo es todavía mayor en pacientes con vegetaciones más grandes (> 15 mm) y móviles, sobre todo en la EI estafilocócica que afecta a la válvula mitral²¹⁹. Un estudio reciente¹¹³ ha encontrado que el riesgo de complicaciones neurológicas es particularmente elevado en pacientes con vegetaciones muy grandes (> 30 mm longitud).

Cuando se evalúa el riesgo embólico, hay que tener en cuenta diversos factores. En un estudio reciente de 847 pacientes con EI, la incidencia de un nuevo evento embólico a los 6 meses fue del 8,5%²²². Hubo seis factores (edad, diabetes mellitus, fibrilación auricular, embolia previa, longitud de la vegetación e infección por *S. aureus*) que se asociaron a un aumento del riesgo embólico y se utilizaron para crear una «calculadora del riesgo embólico»²²².

Cualesquiera que sean los factores de riesgo observados en un paciente individual, es importante recalcar que el riesgo de un episodio embólico nuevo alcanza su nivel más alto los primeros días después de iniciar el tratamiento antibiótico y se reduce rápidamente a partir de ese momento, sobre todo después de las 2 semanas^{58,72,243,250}, aunque sigue habiendo cierto riesgo que permanece indefinidamente mientras haya vegetaciones, sobre todo si son muy grandes¹¹³. Por ello, los beneficios de la cirugía para prevenir las complicaciones embólicas son mayores durante las primeras 2 semanas del tratamiento antibiótico, cuando el riesgo embólico alcanza su máximo.

8.3.3. Indicaciones y planificación de la cirugía para la prevención de embolias en la endocarditis infecciosa (tabla 22)

Evitar las complicaciones embólicas es difícil, ya que la mayoría tiene lugar antes del ingreso²²². La mejor forma de reducir el riesgo de un episodio embólico es la instauración rápida de un tratamiento antibiótico adecuado³⁸. Aunque se la consideró una estrategia prometedora^{256,257}, la adición de tratamiento antiplaquetario no redujo el riesgo de embolia en el único estudio clínico aleatorizado publicado²⁵⁸.

El papel exacto de la cirugía precoz en la prevención de las complicaciones embólicas todavía es controvertido. En el Euro Heart Survey, el tamaño de la vegetación fue una de las indicaciones quirúrgicas en el 54% de los pacientes con EVN y en el 25% de los que tenían EVP⁵⁴, pero raramente era la única razón. El valor de la cirugía precoz por una vegetación grande aislada es controvertido. Un estudio aleatorizado reciente ha demostrado que la cirugía precoz en pacientes con vegetaciones grandes reduce significativamente el riesgo de muerte y episodios embólicos en comparación con el tratamiento convencional⁹. Sin

embargo, los pacientes estudiados tenían un riesgo bajo y no hubo diferencias significativas en la mortalidad de cualquier causa a los 6 meses en los grupos de cirugía precoz y tratamiento convencional.

Por último, la decisión de operar precozmente para prevenir las complicaciones embólicas debe tener en cuenta la presencia de episodios embólicos previos, otras complicaciones de EI, el tamaño y la movilidad de las vegetaciones, la probabilidad de la cirugía conservadora y la duración del tratamiento antibiótico¹¹⁵. Los beneficios generales de la cirugía deben contraponerse a los riesgos operatorios y hay que considerar el estado clínico del paciente y las comorbilidades.

En la tabla 22 se presentan las principales indicaciones y el momento de la cirugía para prevenir los episodios embólicos. La cirugía está indicada para pacientes con vegetaciones > 10 mm que persisten después de uno o más episodios embólicos clínicos o silentes a pesar del tratamiento antibiótico adecuado⁵⁸. La cirugía se puede considerar para pacientes con vegetaciones grandes (> 15 mm) y aisladas en la válvula aórtica o mitral, aunque esta decisión es más difícil y debe individualizarse muy cuidadosamente de acuerdo con la probabilidad de la cirugía conservadora⁵⁸.

La cirugía que se realiza para prevenir las complicaciones embólicas tiene que llevarse a cabo muy precozmente, los primeros días tras el inicio del tratamiento antibiótico (cirugía urgente), ya que es el momento de mayor riesgo embólico^{58,72}.

En resumen, la embolia es muy frecuente en la EI y es una complicación en un 20-50% de los casos de EI, pero cae a un 6-21% tras iniciarse el tratamiento antibiótico. El riesgo de embolia es máximo durante las primeras 2 semanas de tratamiento antibiótico y está claramente relacionado con el tamaño y la movilidad de la vegetación, aunque existen otros factores de riesgo. La decisión de operar precozmente para prevenir episodios embólicos es difícil y específica de cada paciente. Los factores determinantes son el tamaño y la movilidad de la vegetación, los episodios embólicos previos, el tipo de microorganismo y la duración del tratamiento antibiótico.

9. OTRAS COMPLICACIONES DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

9.1. Complicaciones neurológicas

Se producen complicaciones neurológicas sintomáticas en un 15-30% de los pacientes con EI, y suelen ser consecuencia de embolizaciones desde las vegetaciones^{10,113,259}. Las manifestaciones neurológicas tienen lugar antes o en el momento del diagnóstico de EI en la mayoría de los casos, aunque pueden ocurrir episodios nuevos o recurrentes más tarde en el curso de la EI. La presentación clínica es variable y puede incluir múltiples síntomas o signos en el mismo paciente, aunque predominan los signos focales, y los accidentes cerebrovasculares isquémicos son los que se diagnostican más frecuentemente. También se puede producir un accidente isquémico transitorio, hemorragia intracerebral o subaracnoidea, abceso cerebral, meningitis y encefalopatía tóxica, y hay evidencia firme de que un 35-60% de los pacientes con EI sufren otros episodios embólicos cerebrales clínicamente silentes^{83-85,90}. La EI por *S. aureus* se asocia más frecuentemente a complicaciones neurológicas que la EI causada por otras bacterias. La longitud y la movilidad de la vegetación también se correlacionan con la propensión embólica^{88,242}. Las complicaciones neurológicas se asocian a un exceso de mortalidad, así como a secuelas, sobre todo en los accidentes cerebrovasculares^{113,259}. El diagnóstico rápido y el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado son esenciales para prevenir una primera complicación neurológica o una recuperación²⁵⁰. La cirugía precoz en pacientes de alto riesgo es otro de los pilares de la prevención embólica, mientras que los fármacos antitrombóticos no tienen ningún papel (véase el apartado 12.7).

En una proporción importante de los pacientes, el éxito del manejo de la EI requiere una estrategia combinada médica y quirúrgica. Des-

pués de un episodio neurológico, la indicación para cirugía cardiaca suele seguir vigente o incluso está reforzada, pero hay que sopesar el riesgo perioperatorio y el pronóstico posoperatorio. Los estudios clínicos aleatorizados no son posibles y los estudios de cohortes presentan un sesgo que solo puede compensarse parcialmente por métodos estadísticos^{115,260-262}. No obstante, el riesgo de deterioro neurológico posoperatorio es bajo después de una embolia cerebral silente o accidente isquémico transitorio y la cirugía está recomendada sin demora cuando persista una indicación¹⁰⁵. Después de un accidente cerebrovascular isquémico, la cirugía cardiaca no está contraindicada a menos que se considere que el pronóstico neurológico vaya a ser demasiado malo²⁶³. Las evidencias sobre el intervalo óptimo entre el accidente cerebrovascular y la cirugía cardiaca son discrepantes, aunque los datos recientes están a favor de una cirugía precoz^{9,115}. Si se ha excluido una hemorragia cerebral por TC craneal y el daño neurológico no es grave (es decir, coma), la indicación para cirugía no debe retrasarse en casos de IC, infección incontrolada, absceso o riesgo embólico alto persistente, y puede llevarse a cabo con un riesgo neurológico bajo (3-6%) y una buena probabilidad de recuperación neurológica completa^{105,263}. Por el contrario, cuando hay hemorragia intracranial, el pronóstico neurológico es peor y, en general, la cirugía debe posponerse durante al menos 1 mes^{264,265}, aunque un estudio reciente ha documentado un riesgo relativamente bajo de deterioro neurológico en pacientes con EI que se sometían a cirugía en las primeras 2 semanas después de la hemorragia intracranial²⁶⁶. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo ha decidido adaptar el nivel de evidencia a clase IIa. Si se requiere cirugía urgente, es obligatoria la colaboración estrecha entre el equipo de neurocirujanos y el equipo multidisciplinario de endocarditis. En la tabla 23 y la figura 4 se resumen las recomendaciones para el manejo de las complicaciones neurológicas en la EI.

La imagen cerebral es obligatoria cuando existe cualquier sospecha de complicación neurológica de la EI. La TC, con o sin contraste, es la técnica de imagen más frecuentemente utilizada. La mayor sensibilidad de la RM, con o sin realce de gadolinio, permite detectar y analizar mejor las lesiones cerebrales de pacientes con síntomas neurológicos, lo que puede tener impacto en la planificación de la

Tabla 23
Manejo de las complicaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda cirugía cardiaca sin demora, cuando esté indicada, después de una embolia silente o un accidente isquémico transitorio	I	B	105,263
Se recomienda neurocirugía o tratamiento endovascular para aneurismas infecciosos intracraneales muy grandes, que estén aumentando de tamaño o se hayan roto	I	C	
En general, se debe posponer la cirugía al menos 1 mes tras una hemorragia intracranal	IIa	B	264-266
Después de un accidente cerebrovascular, se debe considerar sin demora la cirugía indicada para IC, infección incontrolada, absceso o riesgo embólico persistentemente elevado siempre que no haya coma y se haya excluido la presencia de hemorragia cerebral por TC craneal o RM	IIa	B	9,263
Se debe buscar la presencia de aneurismas infecciosos intracraneales en pacientes con EI y síntomas neurológicos. Se debe considerar la angiografía por TC o RM para el diagnóstico. Si las técnicas no invasivas son negativas y permanece la sospecha de aneurisma intracraneal, se debe considerar una angiografía convencional	IIa	B	267,268

EI: endocarditis infecciosa; IC: insuficiencia cardiaca; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

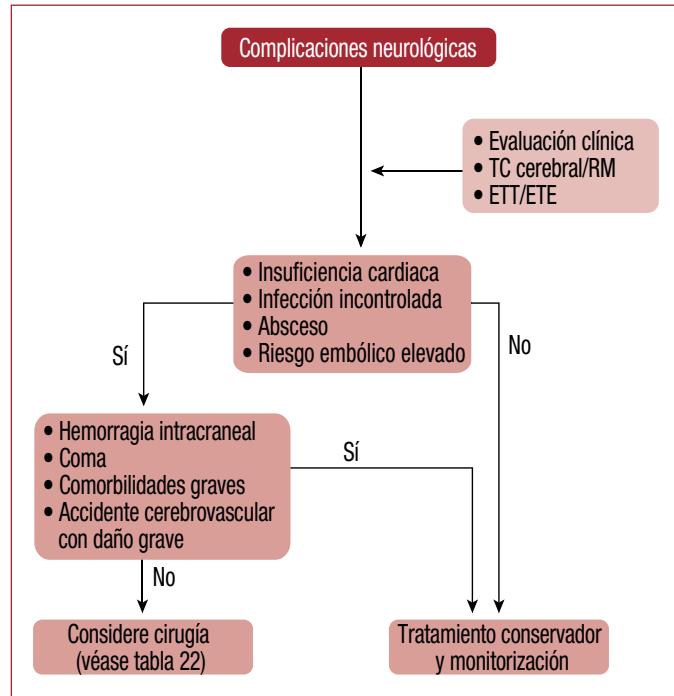


Figura 4. Estrategias terapéuticas para pacientes con endocarditis infecciosa y complicaciones neurológicas. ETE: ecocardiografía transesofágica; ETI: ecocardiografía transtorácica; RM: imagen por resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

cirugía⁸⁹ (véase el apartado 5). En pacientes sin síntomas neurológicos, la RM cerebral suele detectar lesiones que pueden modificar la estrategia terapéutica, especialmente las indicaciones y el momento de la cirugía^{85,90}. La RM cerebral suele detectar microsangrados (hipointensidades T2*) redondeadas con diámetro ≤ 10 mm) en pacientes con EI. La ausencia de asociación con la hemorragia parenquimal y la ausencia de complicaciones neurológicas posoperatorias en los pacientes con microsangrados indican que no se debe interpretar los microsangrados como sangrados activos ni posponer por ellos la cirugía cuando esté indicada^{89,90}.

En resumen, se producen complicaciones neurológicas sintomáticas en un 15-30% de todos los pacientes con EI y son frecuentes los episodios silentes adicionales. Los accidentes cerebrovasculares (isquémicos o hemorrágicos) se asocian a un exceso de mortalidad. Son muy importantes el diagnóstico rápido y la instauración de un régimen antibiótico adecuado para prevenir la aparición de una nueva complicación neurológica o su recurrencia. Después de un primer episodio neurológico, la cirugía cardiaca, cuando esté indicada, no suele contraindicarse, excepto si se produce daño cerebral extenso o hemorragia intracranal.

9.2. Aneurismas infecciosos

Los aneurismas infecciosos (micóticos) se producen por la embolización arterial hacia el espacio intraluminal o los *vasa vasorum* o por la ulterior propagación de infección a través de los vasos de la íntima. Los aneurismas infecciosos son típicamente de pared fina y friable, por lo que tienen gran tendencia a roturas y hemorragias. No se ha identificado ningún predictor de rotura y, contrariamente a los aneurismas no infecciosos, el tamaño no parece ser un predictor fiable de la potencial rotura^{268,269}.

La localización intracraneal es la más habitual y, probablemente, la frecuencia documentada del 2-4% es una subestimación de su incidencia real, ya que algunos aneurismas infecciosos son clínicamente silentes^{267,270}. La detección y el tratamiento precoz de los aneurismas

infecciosos son muy importantes, debido a las elevadas tasas de morbilidad secundarias a la rotura. La presentación clínica es muy variable (déficit neurológico focal, dolor de cabeza, confusión, crisis epilépticas), por lo que se debe realizar sistemáticamente pruebas de imagen para detectar aneurismas infecciosos intracraneales en todos los casos de EI con síntomas neurológicos²⁶⁸.

Tanto la TC como la RM cerebrales diagnostican los aneurismas infecciosos de manera fiable y con buenas sensibilidad y especificidad²⁷¹. No obstante, la angiografía convencional sigue siendo la prueba de referencia y se debe realizar cuando las técnicas no invasivas sean negativas y persista la sospecha clínica²⁶⁷.

Debido a la falta de estudios clínicos aleatorizados, no hay un manejo estándar ampliamente aceptado para los aneurismas infecciosos. Por lo tanto, el equipo multidisciplinario de endocarditis es el que debe decidir el manejo y ajustarlo a cada caso individual. Algunos aneurismas infecciosos pueden resolverse durante el tratamiento antibiótico, mientras que otros requieren una intervención quirúrgica o endovascular dependiendo de si hay rotura, de la localización del lecho arterial y del estado clínico del paciente^{268,269}.

En el caso de aneurismas infecciosos intracraneales, su rotura se debe tratar inmediatamente con procedimiento quirúrgico o endovascular. Los aneurismas infecciosos sin rotura se tienen que someter a seguimiento por imagen cerebral seriada con tratamiento antibiótico. Si el tamaño del aneurisma disminuye o si se resuelve completamente, no suelen ser necesarias la cirugía o la intervención endovascular. No obstante, si el tamaño del aneurisma aumenta o permanece invariable, es probable que el paciente requiera intervención. Por otra parte, si el aneurisma infeccioso es voluminoso y sintomático, se recomienda neurocirugía o tratamiento endovascular²⁷². Por último, cuando se requiera cirugía cardiaca precoz, se puede considerar una intervención endovascular preoperatoria antes del procedimiento, dependiendo de las lesiones cerebrales asociadas, el estado hemodinámico del paciente y el riesgo del procedimiento.

9.3. Complicaciones esplénicas

Los infartos esplénicos son frecuentes y, muy a menudo, asintomáticos. La fiebre persistente o recurrente, el dolor abdominal y la bacteriemia indican la presencia de complicaciones (abscesos esplénicos o rotura). Aunque los émbolos esplénicos son comunes, los abscesos esplénicos son raros. La fiebre persistente o recurrente y la bacteriemia apuntan al diagnóstico. Estos pacientes deben ser evaluados por TC, RM o ultrasonografía abdominales. Recientemente, se ha demostrado la utilidad de la PET en el diagnóstico de infección metastásica esplénica en pacientes con EI²⁷³. El tratamiento consiste en regímenes antibióticos adecuados. Se puede considerar la esplenectomía en la rotura esplénica o los abscesos grandes que respondan mal a los antibióticos, y debe realizarse antes de la cirugía valvular, excepto cuando esta sea urgente. Raramente la esplenectomía y la cirugía valvular se realizan en el mismo acto quirúrgico. El drenaje percutáneo es una alternativa para los candidatos quirúrgicos de alto riesgo^{274,275}.

9.4. Miocarditis y pericarditis

La IC puede deberse a una miocarditis, que se asocia frecuentemente a la formación de abscesos o reacción inmunitaria. Las arritmias ventriculares pueden indicar afección miocárdica e implican mal pronóstico. La mejor forma de evaluar la afección miocárdica es mediante ETT o RM cardiaca.

La respuesta inflamatoria, IC, complicaciones perianulares o la propia infección pueden causar derrame pericárdico, que puede ser un signo de gravedad de la EI. En raras ocasiones la rotura de seudoaneurismas o fistulas puede comunicarse con el pericardio, con consecuencias dramáticas y a menudo fatales. La pericarditis purulenta es rara y puede requerir drenaje quirúrgico^{276,277}.

9.5. Alteraciones del ritmo y la conducción cardíacas

Las alteraciones de la conducción son complicaciones infrecuentes de la EI. Según los datos de los registros, su frecuencia se encuentra entre el 1 y el 15% de los casos y su presencia se asocia a peor pronóstico y mayor mortalidad²⁷⁸.

Las alteraciones de la conducción (principalmente bloqueos auriculoventriculares de primero, segundo y tercer grado y, más raramente, bloqueos de rama) se deben a la propagación de la infección más allá del endocardio, desde las válvulas a las vías de conducción, y generalmente se asocian a complicaciones perivalvulares. El bloqueo auriculoventricular completo se asocia con más frecuencia a afección de las válvulas izquierdas (el 36% aórtica; el 33% mitral)²⁷⁸. Esto se debe a la relación anatómica con el nódulo auriculoventricular, que está próximo a la cuspide aórtica no coronaria y la valva mitral anterior. En un estudio de pacientes con EI y bloqueo auriculoventricular completo, el diagnóstico histológico reveló la presencia de una infección, a menudo acompañada de abscesos y fistulas, que afectaba a las vías de conducción; en los casos de bloqueo auriculoventricular paroxístico, la inflamación se observó a este nivel, lo que explicaría la reversibilidad de este episodio²⁷⁹. Por lo tanto, la ocurrencia de anomalías de la conducción durante la monitorización electrocardiográfica de pacientes con EI puede alertar al médico sobre la existencia de complicaciones perivalvulares. En caso de embolización de fragmentos de vegetación hacia una arteria coronaria, la isquemia miocárdica resultante puede ser el sustrato para el inicio de taquiarritmias²⁸⁰.

Se puede observar fibrilación auricular en pacientes con EI, que puede estar presente antes de la EI o aparecer como una complicación de esta. Se ha descrito que la fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes de edad avanzada y que se asocia a mal pronóstico²⁸¹. Más recientemente, en una serie de EI prospectiva de gran tamaño, la fibrilación auricular se asoció a un riesgo embólico aumentado, al igual que otros factores (edad, diabetes mellitus, episodios embólicos previos, longitud de la vegetación e infección por *S. aureus*)²²². Por consiguiente, la fibrilación auricular tiene el potencial de aumentar el riesgo de IC congestiva y de embolias en la EI. No obstante, no hay ningún estudio específico sobre esta situación ni hay consenso internacional para el cuidado de estos pacientes. La estrategia anticoagulante para estos pacientes debe llevarla a cabo el equipo multidisciplinario de endocarditis de manera individualizada.

9.6. Manifestaciones osteomusculares

Los síntomas osteomusculares (artralgia, mialgia, dolor de espalda) son frecuentes en la EI^{282,283}. Las manifestaciones reumatólogicas pueden ser la primera manifestación de la EI y retrasar su diagnóstico, sobre todo cuando las manifestaciones clásicas son menos evidentes y están presentes múltiples anticuerpos (prueba positiva para el anticuerpo citoplásmico antineutrofilico) inducidos por la infección^{284,285}. La artralgia ocurre en alrededor de un 10% de los pacientes, mientras que la mialgia está presente en un 12-15%^{282,286}. Se observa dolor de espalda en aproximadamente un 13% de casos y el dolor lumbar es el síntoma más frecuente en pacientes con EI y osteomielitis vertebral^{282,283,287,288}. La artritis periférica ocurre en alrededor de un 14% de casos²⁸². La prevalencia de espondilodiscitis en pacientes con EI se encuentra en torno al 1,8-15%²⁸². La osteomielitis vertebral piógena ocurre en un 4,6-19% de los pacientes con EI, con alta incidencia de bacteriemia estreptocócica y estafilocócica^{283,287}. La EI puede complicar o estar complicada por una osteomielitis piógena. La prevalencia de EI en la osteomielitis vertebral es más alta^{288,289} en presencia de EI por *Streptococcus viridans*. Se debe realizar TC y, preferiblemente, RM de la columna vertebral y ¹⁸F-FDG PET/TC de cuerpo entero²⁹⁰ a los pacientes con EI que tengan dolor óseo o de espalda. Por otra parte, se tiene que hacer ecocardiografía a los pacientes con un diagnóstico definitivo de espondilodiscitis/osteomielitis piógena y enfermedades cardiacas subyacentes que predispongan a EI.

Para la espondilodiscitis y la osteomielitis diagnosticadas, suele ser necesario un tratamiento antibiótico prolongado hasta que no se detecten signos inflamatorios por ¹⁸F-FDG PET/TC o RM. Otras manifestaciones reumáticas menos frecuentes en la EI son la sacroileitis (el 1% de los casos), una condición que semeja la polimialgia reumática con dolor y rigidez matinal de hombros y caderas, la debilidad muscular proximal (el 0,9% de los casos) y la vasculitis leucocitoclásica cutánea (lesión cutánea purpúrea) en un 3,6% de los casos^{282,289}.

9.7. Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente de la EI y puede empeorar su pronóstico. El comienzo de disfunción renal se asocia independientemente a aumento del riesgo de muerte durante el ingreso^{291,292} y de episodios posoperatorios²⁹³.

La disfunción renal aguda tiene lugar en aproximadamente un 6-30% de los pacientes^{291,292,294,295}. Las causas suelen ser multifactoriales^{296,297}: a) glomerulonefritis vasculítica y por inmunocomplejos; b) infarto renal, fundamentalmente debido a émbolos sépticos que pueden ocurrir en cualquier momento de la enfermedad; c) deterioro hemodinámico en casos de IC o sepsis grave o después de cirugía cardíaca; d) toxicidad antibiótica (nefritis intersticial aguda), sobre todo relacionada con aminoglucósidos, vancomicina (toxicidad sinérgica con aminoglucósidos) e incluso dosis altas de penicilina, y e) nefrotoxicidad de los agentes de contraste usados en las pruebas de imagen.

Puede ser necesaria la hemodiálisis para algunos pacientes con insuficiencia renal avanzada, que se asocia a alta mortalidad²⁹⁵. La insuficiencia renal aguda de menor gravedad suele ser reversible²⁹⁵. Para mitigar esta complicación, se deben ajustar las dosis de los antibióticos al aclaramiento de creatinina con monitorización precisa de la concentración sérica de aminoglucósidos y vancomicina. Siempre que sea posible, se debe evitar las pruebas de imagen con agentes de contraste nefrotóxicos en pacientes con deterioro hemodinámico o insuficiencia renal previa.

10. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: PRINCIPIOS Y MÉTODOS

10.1. Valoración del riesgo quirúrgico

Hay pocos estudios que hayan evaluado la utilidad de la puntuación del riesgo quirúrgico en el contexto de la EI. Aunque se usa frecuentemente el EuroSCORE II²⁹⁸, este sistema de puntuación se desarrolló y se validó fundamentalmente para la cirugía coronaria de bypass y valvular. Los sistemas de puntuación de riesgo específicos para la cirugía de la EI se han desarrollado: a) a partir de la base de datos de la Society of Thoracic Surgeons usando datos de 13.617 pacientes²⁹⁹, y b) un sistema específico de puntuación de riesgo de EVN desarrollado a partir de un único centro con datos de 440 pacientes de De Feo et al³⁰⁰. Un estudio ha comparado la utilidad pronóstica de estos sistemas contemporáneos de puntuación del riesgo de mortalidad y morbilidad después de la cirugía de EI en 146 pacientes³⁰¹. Los resultados indican que aunque el EuroSCORE II discrimina mortalidad y morbilidad posoperatoria (en especial, accidentes cerebrovasculares), el sistema de clasificación de riesgo en la endocarditis de la Society of Thoracic Surgeons y de De Feo et al³⁰⁰ es superior a la hora de predecir la mortalidad posoperatoria después de la cirugía en la EI activa. No obstante, la relevancia de estos hallazgos está limitada por el escaso número de pacientes incluidos. Al igual que en estudios previos, el uso preoperatorio de fármacos inotrópicos, el balón de contrapulsación intraaórtico, la cirugía de revascularización coronaria previa y la insuficiencia renal que requiere diálisis fueron predictores independientes de la mortalidad operatoria y a largo plazo.

Por último, aunque no existe ninguna clasificación de riesgo quirúrgico que sea perfecta, la evaluación preoperatoria del riesgo quirúrgico es de suma importancia. A pesar de que las indicaciones

teóricas para la cirugía en la EI son claras (tabla 22), su aplicación práctica se basa, en gran medida, en el estado clínico del paciente, las comorbilidades y el riesgo operatorio individual.

10.2. Manejo preoperatorio y perioperatorio

10.2.1. Coronariografía

De acuerdo con la guía de la ESC sobre manejo de valvulopatías⁵⁵, la coronariografía está recomendada para varones mayores de 40 años, mujeres posmenopáusicas y pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular o historia de enfermedad coronaria. Las excepciones son los casos en que haya vegetaciones aórticas que puedan desprenderse durante la cateterización o cuando sea necesario realizar una cirugía de emergencia. En estas situaciones, la TC de alta resolución puede utilizarse para descartar enfermedad coronaria significativa en pacientes hemodinámicamente estables⁵⁵.

10.2.2. Infección extracardiaca

Si se ha identificado un foco primario de infección que puede ser causa de la EI, hay que eliminarlo antes de la intervención quirúrgica cardíaca, excepto cuando la cirugía valvular sea urgente. En cualquier caso, tiene que estar eliminado antes de concluir la terapia antibiótica.

10.2.3. Ecocardiografía intraoperatoria

La ETE intraoperatoria es muy útil para determinar el grado de infección y su localización exacta, guiar la cirugía, evaluar el resultado y asistir en el seguimiento posoperatorio temprano⁷³.

10.3. Estrategia quirúrgica y técnicas

Los dos objetivos principales de la cirugía son la eliminación completa de los tejidos infectados y la reconstrucción de la morfología cardíaca, incluida la reparación o sustitución de las válvulas afectadas.

Cuando la infección se encuentra confinada a las cúspides valvulares o las valvas, se puede utilizar cualquier método de reparación o sustitución valvular. Sin embargo, es preferible la reparación valvular siempre que sea posible, sobre todo si la EI afecta a las válvulas mitral o tricúspidea sin destrucción significativa³⁰². Las perforaciones en una única cúspide valvular o valva pueden repararse con un parche autólogo tratado con glutaraldehído o con un parche de pericardio bovino sin tratar. Las cuerdas rotas únicas o múltiples pueden sustituirse por cuerdas nuevas de politetrafluoroetileno.

La destrucción mayor de una valva única o la presencia de un absceso no son necesariamente contraindicaciones para la reparación valvular³⁰². En estos casos, es fundamental la evaluación intraoperatoria de la valva después del desbridamiento para valorar si el tejido restante tiene calidad suficiente para lograr una reparación duradera. La necesidad de un parche para conseguir una válvula competente, ya sea pericárdico, por autoinjerto tricuspídeo o parche mitral volteado, no se ha asociado a peores resultados en cuanto a recurrencia de la EI o insuficiencia mitral si se realiza por cirujanos experimentados³⁰³.

En casos más complejos con infección localmente incontrolada, la extirpación total del tejido infectado o necrótico debe ir seguida de la sustitución valvular y la reparación de los defectos asociados para asegurar la fijación valvular³⁰⁴.

Las prótesis mecánicas y biológicas tienen similar mortalidad operatoria³⁰⁵. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo no se inclina por ningún tipo específico de sustitución valvular, sino que recomienda una estrategia individualizada adaptada a cada paciente y cada situación clínica. Se debe reducir al mínimo el uso de material extraño. Los abscesos pequeños pueden cerrarse directamente, pero las cavidades grandes deben drenarse hacia el pericardio o la circulación.

En la EI de válvula mitral, equipos experimentados pueden conseguir la reparación valvular exitosa en hasta un 80% de los pacientes, aunque estos resultados pueden ser peores en centros no especializados³⁰⁶. Además, aunque la cirugía pueda aplazarse si el control de la infección por el tratamiento antibiótico es evidente y no hay IC, estudios recientes demuestran que la cirugía precoz se asocia a tasas de reparación de un 61-80% y a mejor supervivencia durante el ingreso y a largo plazo^{209,210,302,303,307}. La insuficiencia mitral residual debe evaluarse por ETE intraoperatoria. Los defectos mitrales subanulares, anulares o supraanulares se reparan preferiblemente con pericardio autólogo o bovino, asegurando la válvula protésica firmemente a los anillos reconstruidos/reforzados si es necesario. La elección de la técnica depende de la extensión vertical de la lesión o defecto tisular³⁰⁸⁻³¹⁰. Se ha propuesto usar aloinjertos mitrales y autoinjertos pulmonares (procedimiento de Ross II)^{311,312}, pero su aplicación está limitada por la baja disponibilidad y la dificultad de la técnica quirúrgica, y los resultados no han sido coincidentes.

En la EI aórtica, la técnica de elección es la sustitución valvular aórtica con una prótesis mecánica o biológica. Sin embargo, en centros con gran experiencia, la reparación valvular aórtica en la EI se consigue en hasta un 33% de los pacientes. No obstante, la experiencia sobre reparación valvular aórtica en este contexto sigue siendo muy escasa y no hay evidencia de que la reparación se asocie a mejores resultados que la sustitución^{313,314}. Por su biocompatibilidad natural, se ha señalado que el uso de aloinjertos criopreservados o esterilizados reduce el riesgo de infección persistente o recurrente, sobre todo en presencia de abscesos anulares^{315,316}. Es una opinión de expertos y una estrategia estándar en muchas instituciones inclinarse por el uso de aloinjertos en lugar de prótesis valvulares, sobre todo en presencia de abscesos en la raíz^{316,317}. Sin embargo, las prótesis mecánicas y los xenoinjertos han producido resultados similares en cuanto a infección persistente o recurrente y supervivencia cuando se asocian a desbridamiento completo del absceso anular^{313,318}. A veces se prefieren los aloinjertos o los xenoinjertos sin stent en la EVP o en los casos en que hay destrucción extensa de la raíz aórtica con discontinuidad aortovenricular^{315,319}. Se puede usar de manera eficaz la valva mitral anterior del aloinjerto aórtico para la reconstrucción del tracto de salida. Se ha propuesto un aloinjerto monobloque aortomitral como opción quirúrgica en la EI bivalvular extensa³²². En manos experimentadas, se puede usar el procedimiento de Ross en niños o adolescentes para facilitar el crecimiento y en adultos jóvenes para aumentar la durabilidad^{321,322}.

Se puede considerar el trasplante cardíaco en casos extremos en los que los procedimientos quirúrgicos repetidos hayan fracasado en suprimir la EVP persistente o recurrente³²³.

10.4. Complicaciones posoperatorias

El manejo posoperatorio de los pacientes debe seguir las recomendaciones normales que se aplican después de la cirugía valvular³²⁴, pero también se debe tener en cuenta las especificidades de la EI. El seguimiento posoperatorio tiene que ser particularmente cuidadoso debido a la mortalidad hospitalaria de los pacientes operados de urgencia o emergencia por EI aguda, que varía desde un 10 a un 20% en la mayoría de las series¹, y el riesgo aumentado de complicaciones posquirúrgicas.

Entre las complicaciones más frecuentes, se encuentra la coagulopatía grave que requiere tratamiento con factores de coagulación, la reexploración del tórax debida a sangrado o hemorragia, la insuficiencia renal aguda que requiere hemodiálisis, los accidentes cerebrovasculares, el síndrome de bajo gasto cardíaco, la neumonía y el bloqueo auriculoventricular después de la resección radical de un absceso en la raíz aórtica con necesidad de implante de marcapasos³²⁵. Un electrocardiograma preoperatorio que demuestre bloqueo de rama izquierda predice la necesidad de un marcapasos posoperatorio permanente²³. Cuando un paciente no sobrevive a la cirugía, la causa de la muerte suele ser multifactorial³²⁵.

11. RESULTADO DESPUÉS DEL ALTA: SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

Después del tratamiento hospitalario, las principales complicaciones son la recurrencia de la infección, IC, necesidad de cirugía valvular y muerte^{37,326,327}.

11.1. Recurrencias: recaídas y reinfecciones

El riesgo actual de recurrencia entre los supervivientes de EI varía entre un 2 y un 6%^{37,326-332}. Hay dos tipos principales de recurrencias: la recaída y la reinfección. Aunque no se diferencian sistemáticamente en la literatura, el término «recaída» se refiere a un episodio repetido de EI causado por el mismo microorganismo, mientras que «reinfección» describe una infección causada por un microorganismo diferente³⁸. Cuando se aísla la misma especie de microorganismo durante un nuevo episodio de EI, suele haber incertidumbre sobre si la infección repetida es una recaída de la infección inicial o es una infección nueva (reinfección). En estos casos, se puede usar métodos moleculares, como las técnicas de clonación de cepas^{8,38}. Cuando estas técnicas o la identidad de los extractos bacterianos en ambas situaciones no se encuentran disponibles, el momento del segundo episodio de EI puede ser útil para distinguir una recaída de una reinfección. Aunque es variable, el tiempo entre los episodios suele ser más corto en la recaída que en la reinfección. En general, una recurrencia causada por la misma especie de microorganismo dentro de los primeros 6 meses después de la infección inicial se considera una recaída, mientras que los episodios más tardíos apuntan a una reinfección³⁸. Por ello, se recomienda almacenar los extractos bacterianos aislados de una EI por lo menos durante 1 año^{8,38}.

En la tabla 24 se enumeran los factores que se asocian a un aumento de la tasa de recaídas. Las recaídas suelen deberse a una duración insuficiente del tratamiento original, una elección subóptima de los antibióticos iniciales o la existencia de un foco de infección persistente. Cuando la duración del tratamiento haya sido insuficiente o la elección del antibiótico fuera incorrecta, se tiene que tratar las recaídas durante 4-6 semanas adicionales dependiendo del microorganismo causal y su susceptibilidad antibiótica; hay que recordar que se puede desarrollar una resistencia durante ese tiempo.

Los pacientes con una EI previa tienen riesgo de reinfección³³² y las medidas profilácticas deben ser muy estrictas. La reinfección es más frecuente en ADVP (sobre todo en el primer año después del episodio inicial)^{332,333}, EVP³³⁴, pacientes sometidos a diálisis crónica^{326,332} y aquellos con múltiples factores de riesgo de EI⁸. Los pacientes con reinfección tienen mayor riesgo de muerte y necesidad de sustitución valvular^{325,332}. La destrucción paravalvular se asocia a una tasa más

Tabla 24

Factores asociados a un aumento en la tasa de recaídas

- Tratamiento antibiótico inadecuado (fármaco, dosis, duración)
- Microorganismos resistentes, p. ej., *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, hongos
- Infección polimicrobiana en un ADVP
- Tratamiento antimicrobiano empírico para EI con hemocultivo negativo
- Extensión perianular
- EI en válvula protésica
- Focos de infección metastásicos persistentes (abscesos)
- Resistencia a regímenes antibióticos convencionales
- Cultivos valvulares positivos
- Persistencia de fiebre el séptimo día posoperatorio
- Diálisis crónica

ADVP: adicto a drogas por vía parenteral; EI: endocarditis infecciosa.

alta de recurrencia y mayor mortalidad quirúrgica³³¹. En una serie de gran tamaño de EVN tratada quirúrgicamente (358 casos), el 21% presentó destrucción paravalvular y el 78,9% estaba libre de recurrencias de EVP a los 15 años³³¹. El tipo de válvula implantada no tiene efecto en el riesgo de recurrencia de EI^{325,331}. La sustitución de la válvula y la raíz aórtica por un conducto protésico produce resultados similares a los de la sustitución de la raíz por aloinjerto^{335,336}.

11.2. Seguimiento a corto plazo

Un primer episodio de EI no tiene que ser visto como el final, una vez que el paciente ha recibido el alta. Una insuficiencia valvular grave residual puede descompensar la función ventricular izquierda o un deterioro valvular puede progresar pese a la curación bacteriológica, y se presenta normalmente como una IC aguda. Despues de concluir el tratamiento, las recomendaciones para la cirugía siguen las pautas de las guías convencionales⁵⁵. Como consecuencia del aumento de la tasa quirúrgica durante la fase de infección, la necesidad de cirugía valvular tardía es baja y oscila entre el 3 y el 8% en las series recientes³²⁶⁻³²⁸.

Los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas de la EI después del alta. Tienen que saber que puede producirse una recurrencia de EI y que la nueva aparición de fiebre, escalofríos u otros signos de infección exige una evaluación inmediata que incluya hemocultivo antes del uso empírico de antibióticos. Se debe realizar una evaluación clínica inicial y una ETE basal al terminar el tratamiento antimicrobiano para vigilar la aparición de IC secundaria y repetirlas seriadamente, sobre todo durante el primer año de seguimiento.

El seguimiento clínico debe realizarlo el equipo multidisciplinario de endocarditis o el especialista clínico en valvulopatías^{11,337}. Se debe realizar un seguimiento clínico y ecocardiográfico regular durante el primer año después de acabar el tratamiento^{8,12}. Este Grupo de Trabajo recomienda también tomar muestras de sangre (recuento leucocitario, PCR, etc.) y realizar sistemáticamente hemocultivos en la visita inicial y cualquier otro momento cuando haya sospecha clínica.

Es obligatorio mantener una buena salud bucal con visitas profilácticas al dentista, así como recibir consejo sobre la correcta higiene cutánea, incluidos tatuajes y piercings. Las deficiencias en la vigilancia de la salud dental contribuyen al continuo aumento gradual de la incidencia de EI^{30,337}. Este aumento subraya la necesidad de repetir los principios de la prevención de la EI en cada visita de seguimiento.

11.3. Pronóstico a largo plazo

En las series recientes, las tasas brutas de supervivencia a largo plazo después de concluir el tratamiento se encuentran en un 80-90% a 1 año, un 70-80% a los 2 años y un 60-70% a los 5 años^{57,326-332}. Los principales predictores de la mortalidad a largo plazo son la edad avanzada, las comorbilidades, las recurrencias y la IC, sobre todo cuando no se puede realizar cirugía cardiaca^{57,327,330}.

Comparados con la población general apareada por edad y sexo, los pacientes que sobreviven a un primer episodio de EI tienen una supervivencia significativamente peor⁵⁷. Este aumento de mortalidad es particularmente alto en los primeros años después del alta y puede explicarse por la aparición de complicaciones tardías como IC, riesgo aumentado de recurrencias y mayor vulnerabilidad del paciente^{57,329}. De hecho, la mayor parte de las recurrencias y las cirugías cardíacas tardías tienen lugar durante este periodo^{57,328,329}.

En resumen, las recurrencias son raras después de la EI y pueden estar asociadas a tratamiento antibiótico inicial inadecuado, microorganismos resistentes, foco de infección persistente, abuso de drogas i.v. y diálisis crónica. Los pacientes con EI deben ser informados sobre el riesgo de recurrencia y se les debe enseñar la forma de diagnosticar y prevenir un nuevo episodio de EI. La necesidad de cirugía valvular tardía es baja.

12. MANEJO DE SITUACIONES ESPECÍFICAS

12.1. Endocarditis en válvula protésica

La EVP es la forma más grave de EI y ocurre en un 1-6% de los pacientes con válvula protésica³³⁸, con una incidencia de un 0,3-1,2% por paciente-año^{216,233,339,340}. La EVP es causa de un 10-30% de todos los casos de EI³⁴¹ y afecta por igual a válvulas mecánicas y bioprotésicas. Se ha observado EVP en el 16% de los casos de EI en un sondeo francés¹²², en el 26% de los casos del Euro Heart Survey⁵⁴ y en el 20% de los 2.670 pacientes con diagnóstico definitivo de EI del estudio prospectivo de cohortes de la ICE³⁴⁰. La EVP sigue asociada a dificultades en el diagnóstico y la determinación de la estrategia terapéutica óptima y a un mal pronóstico.

12.1.1. Definición y fisiopatología

La EVP temprana se define como una EI que ocurre en el primer año después de la cirugía, y la EVP tardía, como la EI que tiene lugar más allá del primer año, debido a diferencias significativas en los perfiles microbiológicos observados antes y después de este punto de corte temporal^{3,342}. No obstante, se trata de una distinción artificial. Lo importante no es el tiempo transcurrido desde la sustitución valvular hasta el inicio de la EI, sino si la EI se ha adquirido en el perioperatorio y el tipo de microorganismo implicado. Un gran registro reciente internacional prospectivo y multicéntrico ha documentado que un 37% de los casos de EVP se asocia a infección nosocomial o infecciones no nosocomiales relacionadas con procedimientos diagnósticos y terapéuticos en pacientes ambulatorios que tenían un contacto importante con el sistema sanitario³⁴⁰.

La patogenia de la EVP difiere según el tipo de contaminación y el tipo de válvula protésica. En los casos de contaminación perioperatoria, la infección suele afectar a la unión entre la sutura y el anillo y produce absceso perivalvular, dehiscencia, seudoaneurisma y fistulas^{339,343,344}. En la EVP tardía, pueden existir otros mecanismos. Por ejemplo, en la EVP tardía bioprotésica, la infección se suele localizar en las valvas de la prótesis y produce vegetaciones, rotura de cúspide y perforación. Recientemente se ha documentado EVP después de implante transcatéter de válvula aórtica bioprotésica, que se debe manejar igual que las otras válvulas protésicas^{345,346}. El riesgo de endocarditis por implante de válvula protésica aumenta con la intubación orotraqueal y el sistema valvular autoexpandible.

La consecuencia de la EVP suele ser una insuficiencia protésica nueva. Menos frecuentemente se puede producir obstrucción de la válvula protésica por vegetaciones grandes, que pueden diagnosticarse por ETE y, a veces, ETT o fluoroscopia.

12.1.2. Diagnóstico

El diagnóstico es más difícil en la EVP que en la EVN. La presentación clínica suele ser atípica, especialmente en el periodo posoperatorio temprano, en el que la fiebre y los síndromes inflamatorios son frecuentes en ausencia de EI. No obstante, la fiebre persistente debe despertar la sospecha de EVP. Al igual que en la EVN, el diagnóstico de EVP se basa principalmente en los resultados de la ecocardiografía y los hemocultivos. Sin embargo, ambos son negativos con más frecuencia en la EVP¹⁰⁰. Aunque la ETE es obligatoria cuando se sospecha EVP (figura 3), su valor diagnóstico es menor que en la EVN. Es frecuente observar un ecocardiograma negativo en la EVP² que no descarta el diagnóstico, aunque la identificación de una insuficiencia periprotésica nueva es un criterio mayor, en cuyo caso se debe considerar una prueba de imagen adicional (como TC o imagen nuclear).

En la EVP las infecciones estafilocócicas y fúngicas son más frecuentes que en la EVN, y la infección estreptocócica lo es menos. Los estafilococos, hongos y bacilos Gram negativos son las principales

causas de EVP temprana, mientras que la microbiología de la EVP tardía es igual que la de la EVN, con estafilococos, estreptococos orales, *S. bovis* y enterococos como microorganismos más frecuentes, probablemente debido a infecciones adquiridas en la comunidad. Los estafilococos y enterococos son los microorganismos más comunes en la endocarditis por implante de válvula protésica^{345,346}.

Los criterios Duke se han demostrado útiles en el diagnóstico de EVN, con una sensibilidad del 70-80%^{100,347}, pero son menos útiles en la EVP debido a que tienen menos sensibilidad en este contexto^{348,349}. Recientemente, las técnicas nucleares, especialmente la ¹⁸F-FDG PET/TC, se han demostrado útiles para el diagnóstico de EVP⁹³. Se ha propuesto considerar la captación anormal de FDG como un nuevo criterio mayor en la EVP. Se ha propuesto un algoritmo para la evaluación de los pacientes con sospecha de EVP que incluye ecocardiografía y PET/TC (figura 3)⁹³.

12.1.3. Pronóstico y tratamiento

Se ha documentado una mortalidad hospitalaria muy alta, de hasta un 20-40%, en la EVP^{338,341}. Al igual que en la EVN, la valoración pronóstica es crucial en la EVP, ya que permite identificar los subgrupos de alto riesgo para los que puede ser necesaria una estrategia de manejo agresiva. Los factores que se asocian a mal pronóstico en la EVP son diversos^{161,216,350-353}, entre ellos edad avanzada, diabetes mellitus, infecciones asociadas a dispositivos diagnósticos y terapéuticos, infección estafilocócica o fúngica, EVP temprana, IC, accidentes cerebrovasculares y abscesos intracardiacos. De ellos, la EVP complicada y la infección estafilocócica son los marcadores más importantes. Estos pacientes requieren una estrategia de manejo agresiva, consistente en tratamiento antibiótico y cirugía radical precoz.

La terapia antimicrobiana de la EVP es parecida a la de la EVN. La EVP por *S. aureus* constituye una excepción, ya que requiere un régimen antibiótico más prolongado (≥ 6 semanas, sobre todo cuando se asocia con aminoglucósidos) y un uso frecuente de rifampicina.

La cirugía de la EVP sigue los principios generales subrayados para la EVN. El desbridamiento radical en estos casos significa la eliminación de todo el material extraño infectado, incluida la prótesis original y cualquier resto de calcio que permanezca de la cirugía previa. Se puede considerar el uso de aloinjertos, xenoinjertos sin stent o autoinjertos en la EVP aórtica, y está indicada la sustitución de la raíz por aloinjerto o xenoinjerto cuando existe cualquier anomalía de la raíz aórtica que distorsione los senos aórticos. Como alternativa, se puede usar un conducto de dacrón valvulado³³⁶.

La decisión sobre la mejor opción terapéutica en la EVP es aún objeto de debate^{221,354-359}. Aunque se considera que la cirugía es la mejor opción cuando la EVP causa disfunción protésica grave o IC²²⁰, en el *Euro Heart Survey* se practicó únicamente al 50% de los pacientes con EVP⁵⁴, una tasa similar a la de los pacientes con EVN. Otros grupos han documentado resultados parecidos^{221,340}. La cirugía precoz se asoció a menor mortalidad hospitalaria y menor mortalidad a 1 año en una gran cohorte de 4.166 pacientes que tenían EI tanto nativa como protésica complicada por IC²¹⁶. Por el contrario, después de ajustar por las diferencias en las variables clínicas y el sesgo de supervivencia en una gran cohorte internacional, la sustitución valvular precoz no se asoció a menor mortalidad que con el tratamiento médico³⁷. No obstante, en estas series la cirugía fue beneficiosa para el subgrupo de pacientes que más necesitaban cirugía, como aquellos con insuficiencia valvular, vegetaciones y dehiscencia o absceso/fistula paravalvular³⁷.

Por lo tanto, se recomienda la estrategia quirúrgica para la EVP en subgrupos de pacientes de alto riesgo identificados por valoración pronóstica, como la EVP complicada con IC, disfunción protésica grave, absceso o fiebre persistente (tabla 22). La cirugía de emergencia solo está indicada para casos de IC congestiva refractaria que produzca edema pulmonar o shock, como en la EVN. En cambio, se puede manejar mediante estrategia conservadora a los pacientes con EVP tardía no estafilocócica y no complicada y EVP tardía no fún-

gica^{350,357,358}. No obstante, los pacientes inicialmente en tratamiento médico requieren un seguimiento estrecho debido al riesgo de complicaciones tardías.

En resumen, la EVP representa el 20% de todos los casos de EI, con una incidencia creciente. El diagnóstico de EVP es más difícil que el de EVN. La EVP complicada y la EVP estafilocócica se asocian a peor pronóstico cuando se tratan sin cirugía. Se debe tratar agresivamente estas formas de EVP. A los pacientes con EVP tardía no complicada y no estafilocócica se los puede manejar con una estrategia conservadora y seguimiento estrecho.

12.2. Endocarditis infecciosa en dispositivos electrónicos cardíacos implantables

12.2.1. Introducción

La infección de los dispositivos electrónicos cardíacos implantables es una enfermedad grave que se asocia a elevada mortalidad³⁶⁰. El aumento de las tasas de implante de dispositivos electrónicos, junto con el hecho de que se implantan en pacientes cada vez mayores y con más comorbilidades, ha sentado las bases de este incremento en las tasas de infección de los dispositivos electrónicos cardíacos implantables y de la mayor frecuencia de EI en estos pacientes³⁶¹. La incidencia documentada de infección de marcapasos permanentes varía ampliamente entre los estudios^{362,363}. Un estudio basado en subpoblaciones ha encontrado una incidencia de infección de los dispositivos electrónicos cardíacos implantables de 1,9/1.000 dispositivos-año y una probabilidad de infección después de implantar desfibriladores cardioversores mayor que con los marcapasos permanentes³⁶⁴. Tanto el diagnóstico como la estrategia terapéutica son particularmente difíciles en estos pacientes³⁶⁵.

12.2.2. Definición de las infecciones de dispositivo cardíaco

Se tiene que distinguir entre la infección local de un dispositivo y la EI asociada a dispositivo cardíaco (EIDC). La infección local por un dispositivo se define como una infección limitada al reservorio del dispositivo cardíaco de la que se sospecha clínicamente cuando hay signos locales de inflamación en el reservorio generador, como eritema, calor, fluctuación, dehiscencia de la herida, erosión, irritación o drenaje purulento³⁶⁶. La EIDC se define como una infección que se extiende a los cables del electrodo, las valvas cardíacas o la superficie endocárdica. Sin embargo, muchas veces es difícil diferenciar entre una infección local del dispositivo y una EIDC. En un estudio³⁶⁷, el cultivo de segmentos intravasculares del electrodo fue positivo en el 72% de los 50 pacientes que mostraban manifestaciones estrictamente restringidas al lugar del implante. No obstante, en estos pacientes no se puede excluir la posibilidad de contaminación intraoperatoria del extremo del electrodo.

12.2.3. Fisiopatología

El reservorio puede infectarse en el momento del implante, durante la posterior manipulación quirúrgica o cuando el generador o los electrodos subcutáneos se erosionan a través de la piel. La infección del reservorio puede avanzar a lo largo de la porción intravascular del electrodo hasta afectar a la porción intracardíaca del marcapasos o del desfibrilador implantable. También, el reservorio de la porción intracardíaca del electrodo puede infectarse como consecuencia de un cultivo hematógeno durante una bacteriemia secundaria a un foco infeccioso distante. La consecuencia puede ser la formación de vegetaciones que puede producirse en cualquier punto desde la vena de inserción hacia la vena cava superior, en el electrodo o en la válvula tricúspide, así como en el endocardio auricular y ventricular derecho. La embolia pulmonar séptica es una complicación muy frecuente de la EIDC.

12.2.4. Factores de riesgo

Existen diversos factores asociados a las infecciones de los dispositivos electrónicos cardíacos implantables^{366,367}. Los factores propios del paciente son insuficiencia renal, uso de corticoides, IC congestiva, formación de hematomas, diabetes mellitus y uso de anticoagulantes³⁶⁸⁻³⁷⁰. Además, las características del procedimiento también pueden tener un papel importante en el desarrollo de infección por dispositivos electrónicos cardíacos implantables. Los factores que se asocian a un riesgo aumentado de infección son el tipo de intervención^{371,372}, las revisiones del dispositivo, el lugar donde se ha realizado la intervención, la cantidad de dispositivos intravasculares, el uso de marcapasos temporal previo al procedimiento, la falta de profilaxis antimicrobiana perioperatoria³⁷³, la fiebre en las 24 h precedentes al implante y la experiencia del operador³⁷⁴.

12.2.5. Microbiología

Los estafilococos y, sobre todo, los ECN causan un 60-80% de los casos en la mayoría de las series publicadas^{375,376}. Se ha descrito una gran variedad de especies de ECN^{366,377}. La resistencia a la meticilina entre los estafilococos varía entre los diferentes estudios^{376,378}, pero se ha documentado baja frecuencia de ECN resistentes a meticilina entre los sujetos que no han tenido contacto con dispositivos diagnósticos y terapéuticos, mientras que hay una alta tasa de ECN resistentes a meticilina asociada a contacto con dispositivos diagnósticos y terapéuticos³⁷⁹. La infección polimicrobiana puede incluir más de una especie de ECN^{376,380,381}. Raramente se identifican *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes*, bacilos Gram negativos y *Candida* spp. como patógenos en una infección de dispositivos electrónicos cardíacos implantables^{366,376,377}.

12.2.6. Diagnóstico

La presentación clínica suele ser insidiosa, con síntomas predominantemente respiratorios y reumáticos, así como signos de infección local³⁸². Se tiene que sospechar EIDC cuando haya fiebre de origen desconocido en un paciente con un dispositivo electrónico cardíaco implantable. La fiebre suele estar mitigada en pacientes ancianos. Al igual que en otras formas de EI, el diagnóstico debe basarse en el examen ecocardiográfico y los hemocultivos. La bacteriemia por *S. aureus* puede ser la única manifestación de la infección por dispositivo electrónico.

La ecocardiografía desempeña un papel fundamental en la EIDC y es útil tanto para el diagnóstico de las vegetaciones en el electrodo como para la afección tricuspidal, la cuantificación de la insuficiencia tricuspidal, el tamaño de las vegetaciones y el seguimiento tras la extracción del electrodo. Hay diversas características pronósticas que se definen mejor en la ETT que en la ETE, como el derrame pericárdico, la disfunción ventricular y las valoraciones de la presión vascular pulmonar. La ETE tiene más sensibilidad y especificidad que la ETT para el diagnóstico de endocarditis asociada a electrodo³⁸¹⁻³⁸⁵. La ETE permite la visualización del electrodo en localizaciones atípicas, como la vena cava superior proximal, y de regiones que son difíciles de visualizar con ETT. Además, la sensibilidad de la ETE en las afecciones izquierdas y la extensión perivalvular de la infección es superior que la de la ETT. Considerando su papel complementario, se recomienda realizar ambas pruebas en casos de sospecha de EIDC.

Cuando a lo largo del electrodo hay material infectado que no se acompaña de vegetaciones típicas de tamaño medible, tanto la ETT como la ETE pueden dar lugar a falsos negativos de EIDC. Recientemente se ha descrito que la ecocardiografía intracardiaca es factible y eficaz en pacientes con dispositivos cardíacos³⁸⁶ y que tiene mayor sensibilidad para la detección de vegetaciones en dispositivos³⁸⁶⁻³⁸⁸.

Una exploración ecocardiográfica normal no descarta una EIDC. En casos difíciles, se ha descrito que otras modalidades de imagen, como la gammagrafía con leucocitos marcados con isótopos³⁸⁹ y ¹⁸F-FDG PET/TC³⁹⁰, pueden ser herramientas complementarias para el diagnóstico de EIDC y las complicaciones relacionadas, como la embolia pulmonar séptica.

Los criterios de Duke son difíciles de aplicar en estos pacientes debido a su menor sensibilidad³⁴⁷. Se han propuesto modificaciones a los criterios de Duke^{382,391}, entre ellos los signos locales de infección y la embolia pulmonar como criterios mayores³⁸².

12.2.7. Tratamiento

La EIDC requiere tratamiento antibiótico prolongado junto con la retirada completa del dispositivo^{360,391}.

12.2.8. Terapia antimicrobiana

La terapia antimicrobiana en la EIDC debe ser individualizada y basarse en los resultados del hemocultivo y la susceptibilidad siempre que sea posible (véase el apartado 7). Debido a que las infecciones en la EIDC son, en su mayoría, secundarias a especies estafilocócicas y que hasta el 50% de estas son resistentes a meticilina^{376,392}, se debe administrar vancomicina inicialmente como cobertura antibiótica empírica hasta que se conozcan los resultados microbiológicos. La daptomicina, aprobada para la EI derecha y la bacteriemia por *S. aureus*³⁶⁸, es una molécula prometedora para tratar la infección de los dispositivos electrónicos cardíacos implantables³⁹³⁻³⁹⁵. Se debe iniciar el tratamiento antibiótico i.v. antes de retirar el dispositivo, pero después de los hemocultivos. No hay datos de ensayos clínicos que permitan definir la duración óptima de la terapia antimicrobiana. La duración del tratamiento debe ser de 4-6 semanas en la mayoría de los casos³⁶². Se recomienda un tratamiento parenteral de al menos 2 semanas después de extraer el dispositivo infectado de pacientes con infección sanguínea. Los pacientes que presenten hemocultivos positivos persistentes (> 24 h) pese a haberse retirado el dispositivo electrónico y recibir una terapia antimicrobiana adecuada, tienen que recibir tratamiento parenteral durante al menos 4 semanas^{362,366}.

12.2.9. Retirada completa del dispositivo (extracción del dispositivo y electrodos)

En caso de EIDC, el tratamiento médico aislado se ha asociado a mortalidad elevada y riesgo de recurrencia^{360,363,391}. Por ello se recomienda retirar el dispositivo electrónico cardíaco implantable en todos los casos de EIDC probada y debe considerarse esta opción en los casos de infección oculta en los que no haya otro origen aparente de la infección que no sea el propio dispositivo³⁹⁶.

La retirada completa del sistema es el tratamiento recomendado para pacientes con EIDC establecida^{363,391,396}. Teniendo en cuenta el riesgo inherente de un procedimiento quirúrgico abierto³⁸⁰, la extracción del cable por vía transvenosa se ha convertido en el método preferido. Es fundamental eliminar todo el dispositivo para evitar la recurrencia de la infección^{368,397}. En centros experimentados, se han descrito unas tasas de mortalidad por el procedimiento entre el 0,1 y el 0,6%^{396,398}. La mortalidad a largo plazo varía entre los subgrupos, pero las tasas son más altas en las infecciones sistémicas³⁹⁹. Las extracciones transvenosas no están exentas de riesgo, y la complejidad del procedimiento puede variar significativamente según el tipo de electrodos y sus características. Típicamente, los electrodos de los desfibriladores automáticos implantables son más difíciles de retirar que los electrodos del seno coronario, que se suelen extraer por tracción manual simple⁴⁰⁰⁻⁴⁰². La extracción de los electrodos por vía transvenosa se debe realizar únicamente en centros con un volumen de procedimientos que permita a los equipos adecuadamente entrenados para ello mantener sus habilidades y

ofrecer cirugía cardiotorácica inmediata en caso de toracotomía o esternotomía de emergencia^{396,403}.

Con frecuencia se produce embolia pulmonar como resultado del desplazamiento de una vegetación durante la extracción, sobre todo cuando las vegetaciones son grandes^{367,404}. No obstante, estos eventos suelen ser asintomáticos, y la extracción percutánea es el método recomendado incluso para casos de vegetaciones grandes^{360,391,404}, ya que los riesgos en general son aún mayores con la extracción quirúrgica^{367,380}.

Algunos autores recomiendan cirugía para pacientes con vegetaciones muy grandes⁴⁰⁵. Hasta que no haya más datos, las decisiones sobre la extracción percutánea frente a la quirúrgica de los electrodos con vegetaciones de diámetro > 2 cm deben tomarse de manera individualizada.

Otras indicaciones de la estrategia quirúrgica para la extracción de electrodos son en pacientes que requieren sustitución o reparación valvular por EI o que tienen una retención significativa del dispositivo después de varios intentos de extracción por vía percutánea. No obstante, la mortalidad asociada a la retirada quirúrgica es alta en estos pacientes, que suelen ser de edad avanzada y con comorbilidades³⁸⁰.

12.2.10. Reimplante

El primer paso antes de reimplantar es la reevaluación de la indicación del dispositivo electrónico cardiaco implantable^{377,403}. En un número significativo de casos, el reimplante no es necesario^{366,398}. Se tiene que reimplantar el dispositivo en el lado opuesto. No hay una recomendación clara sobre el momento óptimo para reimplantar. Se debe considerar factores tales como bacteriemia persistente, vegetación persistente y dependencia de marcapasos y desfibrilador, y se debe adaptar la decisión a cada paciente individual. Hay que evitar el reimplante inmediato, debido al riesgo de nueva infección^{366,377,398,403}. Los hemocultivos deben ser negativos durante al menos 72 h antes de colocar el dispositivo nuevo. En caso de evidencia de infección valvular remanente, se debe retrasar el implante durante al menos 14 días^{366,406}.

Los marcapasos temporales son un factor de riesgo de posteriores infecciones de los dispositivos cardíacos³⁶⁷ y se deben evitar cuando sea posible. En pacientes dependientes de marcapasos, se puede usar una estrategia «puente» consistente en el uso temporal de electrodos de fijación activa conectados a dispositivos externos⁴⁰⁷, lo que permite una movilización más precoz con un riesgo reducido de eventos adversos relacionados con el marcapasos⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰.

12.2.11. Profilaxis

Aunque no hay grandes estudios clínicos controlados sobre este tema, se recomienda profilaxis antibiótica antes del implante^{367,368,373}. Se suele usar como tratamiento profiláctico una cefalosporina de primera generación, como la cefazolina (6 g/día durante las 24-36 h posteriores a la intervención), que se debe administrar por vía parenteral 1 h antes del procedimiento.

Se puede considerar el uso de vancomicina, teicoplanina y daptomicina en lugar de cefazolina en centros donde la resistencia de los estafilococos a la oxacilina sea alta, para pacientes de alto riesgo o con contraindicaciones a las cefalosporinas. Siempre hay que iniciar el tratamiento antes del procedimiento, de acuerdo con la farmacocinética del antibiótico.

En resumen, la EIDC es una de las formas de EI más difíciles de diagnosticar y se debe sospechar cuando haya síntomas frecuentemente insidiosos, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El pronóstico es malo, probablemente porque ocurre en pacientes ancianos y con comorbilidades. En la mayoría de los pacientes, se debe tratar la EIDC con terapia antibiótica prolongada y retirada del dispositivo. En la tabla 25 se resumen las principales características del diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la EIDC.

Tabla 25

Endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardiaco: diagnóstico, tratamiento y prevención

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>A. Diagnóstico</i>			
1. Se recomiendan tres o más series de hemocultivos antes de iniciar inmediatamente la terapia antimicrobiana para el tratamiento de la infección de una EIDC			
2. Está indicado el cultivo de la punta del electrodo cuando se explante un dispositivo cardiaco	I	C	
3. Se recomienda ETE en pacientes con sospecha de EIDC con hemocultivos positivos o negativos, independientemente de los resultados de la ETT, para evaluar la endocarditis asociada al electrodo y la infección valvular cardiaca	I	C	
4. Se puede considerar la ecocardiografía intracardíaca para pacientes con sospecha de EIDC, hemocultivos positivos y resultados de ETT y ETE negativos	IIb	C	
5. La gammagrafía con leucocitos marcados con isótopos y la ¹⁸ F-FDG PET/TC pueden ser herramientas complementarias para pacientes con sospecha de EIDC, hemocultivos positivos y ecocardiografía negativa	IIb	C	
<i>B. Principios del tratamiento</i>			
1. Se recomienda un tratamiento antibiótico prolongado (antes y después de la extracción) y una extracción completa del sistema (dispositivos y electrodos) en la EIDC confirmada, así como cuando haya una presunta infección aislada del reservorio	I	C	
2. Se debe considerar la extracción completa del sistema en presencia de una infección oculta sin otra fuente aparente de infección	IIa	C	
3. Se puede considerar la extracción completa del sistema en pacientes con EVN o EVP portadores de un dispositivo intracardíaco sin evidencia de infección asociada al dispositivo	IIb	C	
<i>C. Modo de extracción del dispositivo</i>			
1. Se recomienda la extracción percutánea en la mayoría de los pacientes con EIDC, incluso aquellos con vegetaciones > 10 mm	I	B	382, 391, 405
2. Se debe considerar la extracción quirúrgica cuando la extracción percutánea sea incompleta o imposible o cuando haya una EI tricusídea destructiva grave asociada	IIa	C	
3. Se puede considerar la extracción quirúrgica en pacientes con vegetaciones grandes (> 20 mm)	IIb	C	
<i>D. Reimplante</i>			
1. Despues de la extracción del dispositivo, se recomienda reevaluar la necesidad de reimplante	I	C	
2. Cuando esté indicada y siempre que sea posible, se debe posponer el reimplante definitivo para permitir el tratamiento antibiótico durante unos días o semanas	IIa	C	
3. Se puede considerar una estrategia de fijación activa homolateral «temporal» en pacientes dependientes de marcapasos que requieran tratamiento antibiótico adecuado antes del reimplante	IIb	C	
4. No se recomienda usar sistemáticamente marcapasos temporales	III	C	
<i>E. Profilaxis</i>			
1. Se recomienda una profilaxis antibiótica sistemática antes de implantar un dispositivo	I	B	367, 368, 373
2. Se debe eliminar las potenciales fuentes de sepsis al menos 2 semanas antes del implante de material intravascular/cardíaco extraño, excepto en procedimientos urgentes	IIa	C	

EIDC: endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardiaco; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; FDG: fluorodesoxiglucosa; IE: endocarditis infecciosa; PET: tomografía por emisión de positrones.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

12.3. Endocarditis infecciosa en la unidad de cuidados intensivos

El ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) suele ser parte del manejo normal del paciente después de la cirugía por EI. Además, la admisión de los pacientes con EI en la UCI puede deberse a inestabilidad hemodinámica asociada a sepsis grave, IC franca o valvulopatía grave o fallo orgánico por complicaciones relacionadas con la EI^{411,412}. La incidencia de infección nosocomial está en aumento y los pacientes pueden contraer EI como consecuencia de infecciones vinculadas a dispositivos diagnósticos o terapéuticos adquiridas durante el ingreso hospitalario o en la UCI. Por último, el diagnóstico de EI puede ser difícil, y en un considerable número de pacientes se realiza únicamente *post mortem*⁴¹³. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, la mortalidad es especialmente alta entre los pacientes críticos, entre el 29 y el 84%^{411,414,415}.

Estimar el número de pacientes que deben ingresar en la UCI por EI es complicado. En un estudio observacional retrospectivo y multicéntrico con 4.106 pacientes ingresados en cuatro UCI, se identificó EI en el 0,8% de los casos⁴¹⁶. Los motivos de ingreso en la UCI fueron IC congestiva (64%), shock séptico (21%), deterioro neurológico (15%) y resucitación cardiopulmonar (9%)⁴¹⁶. La morbilidad de los cuidados críticos es alta, con hasta un 79% de pacientes que requieren ventilación mecánica, un 73% que requiere apoyo inotrópico y un 39% que sufre insuficiencia renal.

12.3.1. Organismos

Hay pocos datos disponibles sobre los microorganismos causales de EI en la UCI. Las series de casos han revelado que *Staphylococcus* spp. es el agente causal más frecuente, con el 74% de todos los casos de EI nosocomial. Los estreptococos son el segundo microorganismo causal más habitual. La EI fúngica es un problema creciente en las UCI, y la EI por *Candida* ocurre significativamente más a menudo en los pacientes ingresados en la UCI que en los de hospitalización convencional⁴¹⁷. Debería haber un alto grado de sospecha de EI fúngica en el contexto de la UCI, sobre todo cuando no haya respuesta a la terapia antimicrobiana empírica.

12.3.2. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de EI en la UCI son idénticos a los de la población de pacientes no ingresados en UCI. No obstante, las manifestaciones clínicas pueden ser atípicas y las características clásicas estar emmascaradas por las comorbilidades y las intervenciones de cuidados intensivos. Así, la pirexia puede atribuirse a infecciones coexistentes adquiridas en el hospital, factores de confusión de la sedación pueden emmascarar las manifestaciones neurológicas, y se puede atribuir a otras comorbilidades el delirio asociado a UCI y múltiples enfermedades concomitantes y el daño renal agudo. La ecocardiografía puede ser difícil de realizar en el contexto de los cuidados intensivos, y la ETT tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de EI. Se debe exigir pocos requisitos para la realización de una ETE a pacientes críticos con infección sanguínea por *S. aureus* relacionada con el uso de catéter, debido a su elevada propensión a causar EI. Asimismo, si es negativa, puede permitir un tratamiento antibiótico más corto.

12.3.3. Manejo

Se debe manejar a los pacientes con sepsis grave o shock séptico de acuerdo con las guías internacionales protocolizadas⁴¹⁸. El tratamiento antimicrobiano y las indicaciones de cirugía para los pacientes con EI se describen en los apartados 7 y 10 respectivamente. No obstante, el estado de emergencia es la causa de las mayores tasas de mortalidad, según los datos de los registros de pacientes operados por EI²⁹⁹, y los pacientes con índices SOFA > 15 el día de la cirugía tienen unos resul-

tados clínicos extremadamente malos¹²⁵. La toma de decisiones para esta población de pacientes críticos, en la que coexisten indicaciones y contraindicaciones para cirugía cardiaca, es un reto y se debe discutir en el contexto de un equipo multiprofesional y multidisciplinario de endocarditis.

12.4. Endocarditis infecciosa derecha

La EI derecha causa un 5-10% de los casos de EI^{419,420}. Aunque puede ocurrir en pacientes con marcapasos, desfibrilador implantable, catéter venoso central o CC, esta situación se observa con más frecuencia en ADVP, especialmente en pacientes con seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) concomitante o inmuno-deficientes⁴²⁰⁻⁴²². *S. aureus* es el microorganismo predominante (un 60-90% de los casos)^{419,423}, y las cepas resistentes a meticilina se hacen más prevalentes⁴¹⁴. La frecuencia de infecciones polimicrobianas también aumenta⁴²⁴. La válvula tricúspide es la afectada más habitualmente, aunque también pueden infectarse otras válvulas, incluidas las izquierdas⁴²⁵. La mortalidad hospitalaria se encuentra en torno al 7%⁴²⁶⁻⁴²⁹.

12.4.1. Diagnóstico y complicaciones

Las manifestaciones más comunes de la EI derecha son fiebre persistente, bacteriemia y múltiples émbolos sépticos pulmonares, que pueden manifestarse en forma de dolor torácico, tos o hemoptisis. Cuando se producen émbolos sistémicos, se debe considerar una posible embolia paradójica o EI izquierda asociada. La IC derecha aislada es rara, pero pueden causarla la hipertensión pulmonar o la regurgitación o obstrucción valvular derecha grave⁴²⁵. La hipertensión pulmonar puede ser secundaria a EI izquierda.

La ETT suele permitir la evaluación de la enfermedad tricuspidea debido a su localización anterior y las frecuentes vegetaciones grandes^{430,431}. Se tiene que evaluar siempre las válvulas de Eustaquio y pulmonares. La ETE es más sensible para la detección de vegetaciones pulmonares⁴³² y afección izquierda asociada.

12.4.2. Pronóstico y tratamiento

Las vegetaciones de longitud > 20 mm y la etiología fúngica fueron los principales predictores de muerte en una gran cohorte retrospectiva de EI derecha y ADVP⁴³³. En los pacientes infectados por el VIH, un recuento de células CD4 < 200/ μ l tuvo un alto valor pronóstico^{420,421}.

12.4.2.1. Terapia antimicrobiana

La elección de la terapia antimicrobiana empírica depende del microorganismo sospechado, el tipo de droga y de disolvente que use el adicto y la localización de la infección⁴²⁴. En cualquier caso, *S. aureus* tiene que estar cubierto. El tratamiento inicial incluye penicilinas resistentes a penicilinasa, vancomicina o daptomicina, dependiendo de la prevalencia local de *S. aureus* resistente a meticilina⁴²⁴, en combinación con gentamicina. Si el paciente es adicto a la pentazocina, se debe añadir un fármaco antipseudomonas⁴³⁴. Cuando un ADVP utiliza heroína marrón disuelta en zumo de limón, se debe considerar la posibilidad de *Candida* spp. (distinto de *C. albicans*) y añadir un tratamiento antifúngico⁴³⁵. Una vez que se han aislado los microorganismos causales, es necesario ajustar el tratamiento.

Hay datos coincidentes en demostrar que un tratamiento de 2 semanas puede ser suficiente, por lo que no sería necesario añadir un aminoglucósido⁴³⁶. El tratamiento de 2 semanas con oxacilina (o cloxacilina) sin gentamicina es eficaz en la mayoría de pacientes con EI tricuspidea aislada si se cumplen todos los criterios siguientes:

- *S. aureus* sensible a meticilina.
- Buena respuesta al tratamiento.

- Ausencia de focos de infección metastásica o empiema.
- Ausencia de complicaciones cardíacas y extracardíacas.
- Ausencia de prótesis valvular o infección de válvulas izquierdas.
- Vegetación < 20 mm.
- Ausencia de inmunodeficiencia grave (< 200 células CD4/ μ l) con o sin sida.

Por su baja actividad bactericida, escasa penetración en las vegetaciones y degradación rápida de los fármacos en los ADVP, los glucopéptidos (vancomicina) no deben usarse en los tratamientos de 2 semanas. El régimen estándar de 4-6 semanas debe usarse en las siguientes situaciones:

- Respuesta clínica o microbiológica lenta (> 96 h) al tratamiento antibiótico⁴²⁶.
- EI derecha complicada con IC derecha, vegetaciones > 20 mm, insuficiencia respiratoria aguda, focos sépticos metastásicos fuera de los pulmones (incluido empiema) o complicaciones extracardíacas como, por ejemplo, insuficiencia renal aguda⁴²⁶.
- Tratamiento con antibióticos que no sean penicilinas resistentes a penicilinasa⁴³⁷.
- ADVP con inmunodeficiencia grave (recuento de células CD4 < 200/ μ l) con o sin sida⁴³⁸.
- EI izquierda asociada.

Cuando no sea posible realizar el tratamiento convencional por vía i.v., también se puede tratar la EI derecha por *S. aureus* de los ADVP con ciprofloxacino oral (750 mg dos veces al día) más rifampicina (300 mg dos veces al día), siempre que la cepa sea totalmente sensible a ambos fármacos, no se trate de un caso complicado y se monitorice cuidadosamente la adherencia del paciente al tratamiento⁴³⁹. Un estudio controlado y aleatorizado ha demostrado la no inferioridad de la daptomicina comparada con la terapia estándar para el tratamiento de infecciones por *S. aureus*, incluso en la EI derecha¹⁶⁸. Cuando se usa daptomicina, la mayoría de los autores recomiendan utilizar dosis altas (10 mg/kg/24 h) y combinarla con cloxacilina o fosfomicina para evitar el desarrollo de resistencia al fármaco¹⁷⁴. Los glucopéptidos (como la vancomicina) o la daptomicina son los fármacos de elección para las infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina. La vancomicina puede tener una eficacia menor en infecciones causadas por cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina que tengan una CIM > 1 μ g/ml^{171,172,440}. En estos casos, la daptomicina sería el fármaco de elección. En los casos de infección por microorganismos que no sean *S. aureus*, el tratamiento de los ADVP no es diferente del de los no ADVP.

12.4.2.2. Cirugía

Debido a la alta tasa de recurrencia de EI por continuo abuso de drogas, se debe evitar la cirugía en los ADVP con EI derecha de válvulas nativas, pero hay que considerarla en las siguientes situaciones (tabla 26):

- IC derecha secundaria a insuficiencia tricuspídea grave con mala respuesta al tratamiento diurético.
- EI causada por microorganismos difíciles de eliminar (p. ej., hongos persistentes) o bacteriemia de al menos 7 días (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) a pesar de una terapia antimicrobiana adecuada⁴⁴¹.
- Vegetaciones > 20 mm en válvula tricúspide que persisten después de los émbolos pulmonares recurrentes con o sin IC derecha concomitante^{426,433}.

La cirugía cardiaca en ADVP con EI infectados por el VIH no empeora el pronóstico de la EI o del VIH.

Datos recientes a escala nacional han demostrado que las tres estrategias quirúrgicas más frecuentes para la EI de válvula tricúspide son la valvectomía, la reparación valvular y la sustitución valvular⁴²⁹. La sustitución de la válvula tricúspide fue la estrategia más frecuente, habitualmente con implante de válvula bioprotésica. Algunos autores prefieren la reparación valvular (evitando material artificial siempre que sea posible) a la sustitución valvular, aunque no se ha demostrado que la primera estrategia mejore los resultados clínicos respecto a la sustitución valvular o la valvectomía⁴²⁹. La valvectomía sin sustitución protésica se puede realizar en casos extremos y puede asociarse a IC derecha posoperatoria grave, sobre todo en pacientes con hipertensión pulmonar. En estos casos, la válvula puede sustituirse una vez que la infección se ha curado y se ha abandonado el consumo de drogas. Se debe evitar la sustitución de válvula pulmonar, pero cuando se considere necesaria es preferible utilizar un aloinjerto pulmonar (o, si no está disponible, un xenoinjerto valvular).

En resumen, la EI derecha es una enfermedad que afecta fundamentalmente a ADVP y pacientes con CC. Las características diagnósticas incluyen síntomas respiratorios y fiebre. S. aureus origina la mayoría de los casos. La ETT tiene un gran valor en estos pacientes. A pesar de una mortalidad hospitalaria relativamente baja, la EI derecha tiene alto riesgo de recurrencia en ADVP, y la cirugía solo está recomendada para los síntomas intratables, fracaso del tratamiento médico, émbolos sépticos recurrentes a los pulmones o émbolos paradójicos.

12.5. Endocarditis infecciosa en enfermedades cardíacas congénitas

La población de niños y adultos con CC está en aumento. Las CC son el principal sustrato de la EI en los pacientes más jóvenes. No obstante, nuestro conocimiento sobre EI en este contexto es escaso, ya que hay pocos estudios sistemáticos y a menudo su aplicación universal está obstaculizada por el sesgo de selección de los pacientes que los estudios procedentes de centros altamente especializados conlleven.

La incidencia documentada de EI en la CC es 15-140 veces mayor que en la población general (la tasa más alta procede de una unidad altamente especializada)^{442,443}. La incidencia es menor en los niños

Tabla 26

Indicaciones del tratamiento quirúrgico en la endocarditis infecciosa derecha

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
<p>Se debe considerar el tratamiento quirúrgico en las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microorganismos difíciles de eliminar (p. ej., hongos persistentes) o bacteriemia durante más de 7 días (p. ej., <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) a pesar de una terapia antibiótica adecuada o • Vegetaciones > 20 mm en válvula tricúspide persistentes después de émbolos pulmonares recurrentes con o sin IC derecha concomitante • IC derecha secundaria a insuficiencia tricuspídea grave con mala respuesta al tratamiento diurético 	IIa	C

IC: insuficiencia cardíaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

(el 0,04% por año) que en los adultos con CC (el 0,1% por año)^{444,445}. La proporción descrita de CC en pacientes con EI varía (probablemente debido al sesgo de selección) entre el 2 y el 60%⁴⁴⁶⁻⁴⁵⁰, con predominio menor pero consistente de varones^{443,451,452}.

Algunas lesiones simples, como la comunicación interauricular tipo *ostium secundum* y la valvulopatía pulmonar, conllevan un riesgo de EI bajo, mientras que otras, como la válvula aórtica bicúspide, conllevan mayo riesgo. No obstante, las CC a menudo consisten en múltiples lesiones cardíacas, y cada una de ellas contribuye al riesgo total de EI. Por ejemplo, la incidencia de EI es considerablemente mayor en pacientes con un defecto septal ventricular cuando coincide con insuficiencia aórtica⁴⁵³.

La distribución de los microorganismos causales no difiere del patrón observado en las cardiopatías adquiridas, y los estreptococos y estafilococos son los gérmenes más habituales^{443,451,452}.

Al igual que en otros grupos, el diagnóstico de EI suele realizarse demasiado tarde, lo que subraya la necesidad de considerar el diagnóstico de EI ante cualquier paciente con CC que se presente con fiebre u otros signos de infección activa. Se debe realizar hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Los síntomas principales, las complicaciones y la base del diagnóstico no son diferentes que en la EI general. No obstante, la EI derecha es más frecuente en las CC que en las cardiopatías adquiridas. La superioridad de la ETE sobre la ETT no se ha estudiado de manera sistemática en este contexto. No obstante, la anatomía compleja y la presencia de material artificial pueden reducir la tasa de detección de vegetaciones y otras características de la EI, lo que favorece el uso añadido de ETE, sobre todo en el grupo de pacientes adultos⁴⁴³. Sin embargo, hay que tener en cuenta que un examen negativo no excluye el diagnóstico.

La atención de los pacientes con CC que sufren EI, desde el diagnóstico al tratamiento, es mejor en los centros especializados en CC con experiencia en imagen, cirugía y cuidados intensivos. La cirugía cardíaca es adecuada cuando el tratamiento médico fracasa, surgen complicaciones hemodinámicas serias o hay riesgo elevado de que se produzca una embolia séptica con consecuencias devastadoras.

La EI en la CC tiene una mortalidad del 4-10%^{443,451,452,454}. Este mejor pronóstico respecto a la EI en la cardiopatía adquirida puede reflejar una mayor proporción de EI derecha o una mejor atención en los centros de CC.

La prevención primaria es esencial⁴⁵⁵. Ya se ha hecho hincapié en la importancia de mantener una buena higiene bucal, dental y cutánea, y la profilaxis antibiótica está indicada para los grupos de alto riesgo definidos en el apartado 3. No obstante, también hay un problema de tipo educativo, sobre todo con los pacientes a los que no se sigue en centros especializados en CC, y no se incide adecuadamente entre la población con CC sobre el riesgo de EI y la necesidad de tomar medidas preventivas⁴⁵⁶. Se debe desaconsejar a este grupo de pacientes los tatuajes cosméticos y los *piercings*, por lo menos los que se practican en la lengua y las membranas mucosas.

La reparación quirúrgica de la CC suele reducir el riesgo de EI, siempre que no quede una lesión residual^{447,457}. No obstante, en los casos en que se implanta un sustituto valvular artificial, el procedimiento puede aumentar el riesgo total de EI. No hay datos científicos que justifiquen la cirugía cardíaca o las intervenciones percutáneas (p. ej., el cierre de un *ductus arteriosus* persistente) con el único propósito de eliminar el riesgo de EI⁴⁵⁸. Se ha descrito la reparación cardíaca como medida preventiva secundaria para reducir el riesgo de EI recurrente, pero no se ha estudiado de manera sistemática.

En resumen, la EI en la CC es rara y afecta más frecuentemente al lado derecho. La atención de los pacientes con CC que sufren EI, desde el diagnóstico al tratamiento, es más adecuada en centros especializados en CC con experiencia en imagen, cirugía y cuidados intensivos. Esto se aplica a la mayoría de los pacientes con CC. La anatomía compleja dificulta la valoración ecocardiográfica. No obstante, se debe considerar el diagnóstico ante todo paciente con

Tabla 27

Recomendaciones sobre el uso de tratamiento antitrombótico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref.
Se recomienda interrumpir el tratamiento antiplaquetario cuando haya sangrado mayor	I	B	257
Se recomienda interrumpir toda la anticoagulación cuando haya hemorragia intracranal	I	C	
Se debe considerar la sustitución del tratamiento de anticoagulación oral (antivitamina K) por heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular durante 1-2 semanas estrechamente monitorizada ^d cuando se produzca un accidente cerebrovascular isquémico sin hemorragia	IIa	C	
Se debe reiniciar el tratamiento con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular lo antes posible y después de discutirlo con el equipo multidisciplinario ante pacientes con hemorragia intracranal y válvula mecánica	IIa	C	
En ausencia de accidente cerebrovascular, se debe considerar la sustitución del tratamiento de anticoagulación oral por heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular durante 1-2 semanas estrechamente monitorizada en caso de EI por <i>Staphylococcus aureus</i>	IIa	C	
El tratamiento trombolítico no está recomendado para pacientes con EI	III	C	

EI: endocarditis infecciosa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dHay muy poca experiencia sobre el tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales en el contexto de la EI.

CC que se presente con fiebre e infección activa. El pronóstico es mejor que en otras formas de EI, con una tasa de mortalidad < 10%. Las medidas preventivas y el asesoramiento del paciente tienen especial importancia en esta población.

12.6. Endocarditis infecciosa en el embarazo

La cambiante fisiología cardiovascular durante la gestación puede semejar una cardiopatía y confundir el cuadro clínico, lo que supone un reto para el médico que debe tratar a pacientes cardíacas embarazadas^{459,460}. Se ha documentado una incidencia de EI durante el embarazo del 0,006%¹⁹⁶. La incidencia de EI en pacientes con cardiopatía es de 0 a un 1,2% y es más alta en mujeres con válvulas protésicas mecánicas⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴. Por lo tanto, la EI en el embarazo es extremadamente infrecuente y puede ser una complicación de una lesión cardíaca preexistente o aparecer como consecuencia de consumo de drogas por vía i.v. La mortalidad materna se aproxima al 33% y la mayoría de las muertes están relacionadas con la IC o complicaciones embólicas, en tanto que la mortalidad fetal descrita está en torno al 29%¹⁹⁶. Se debe prestar especial atención a toda embarazada con fiebre de causa desconocida y soplo cardíaco.

La detección rápida de EI y la instauración de un tratamiento adecuado son muy importantes para reducir el riesgo de muerte tanto materna como fetal¹⁹⁶. A pesar de la elevada mortalidad fetal, es necesario realizar cirugía de urgencia durante el embarazo a las mujeres que sufren IC por insuficiencia valvular aguda.

12.7. Tratamiento antitrombótico en la endocarditis infecciosa

Las indicaciones de tratamiento anticoagulante y antiplaquetario son las mismas para los pacientes con EI que para los demás, y la evidencia no respalda el uso de medicaciones que interfieran con el sistema de coagulación como terapia adyuvante en la EI²⁵⁸. En general, el

tratamiento trombolítico está contraindicado, y en ocasiones ha dado lugar a hemorragia intracranal grave⁴⁶⁵, aunque la trombectomía puede ser una alternativa para pacientes seleccionados que tengan EI asociada a accidente cerebrovascular isquémico (véase el apartado 9.1).

El riesgo de hemorragia intracraneal puede estar aumentado en pacientes que ya toman anticoagulantes orales en el momento del diagnóstico de EI, sobre todo en los casos de EVP por *S. aureus*^{113,466}. Por otra parte, el tratamiento con anticoagulantes orales en curso durante la EI puede disminuir el riesgo de embolia precoz³⁶⁷.

Las recomendaciones sobre el manejo del tratamiento anticoagulante de los pacientes con EI se basan en un nivel de evidencia bajo, y el equipo multidisciplinario de endocarditis debe tomar las decisiones de modo individualizado. No se ha estudiado el papel del tratamiento puente con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular para los pacientes con EI, aunque puede tener ventajas razonables en situaciones especiales (p. ej., pacientes inestables antes de decidirse la cirugía o evitar interacciones farmacológicas).

La evidencia disponible no respalda iniciar un tratamiento antiplaquetario en pacientes diagnosticados de EI²⁵⁸, a pesar de los resultados prometedores obtenidos en los estudios experimentales⁴⁶⁸. Algunos estudios de cohortes indican una posible reducción de la tasa de complicaciones embólicas²⁵⁷ o desarrollo de EI en subgrupos de pacientes que ya reciben tratamiento antiplaquetario⁴⁶⁹, aunque los datos son contradictorios^{470,471}.

12.8. Endocarditis trombótica no bacteriana y endocarditis asociada a cáncer

12.8.1. Endocarditis trombótica no bacteriana

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) (es decir, endocarditis marántica, endocarditis de Libman-Sacks o endocarditis verrugosa) se caracteriza por la presencia de vegetaciones estériles que consisten en agregados de fibrina y plaquetas en las válvulas cardíacas. Estas vegetaciones no se asocian a bacteriemia ni a cambios destructivos en la válvula implicada⁴⁷². También es bastante relevante distinguir entre la verdadera ETNB y los hemocultivos negativos por el tratamiento antibiótico previo⁴⁷³.

La ETNB es una condición que se asocia a múltiples enfermedades como cáncer, anomalías del tejido conectivo (pacientes con lupus eritematoso sistémico que producen anticuerpos antifosfolipídicos, conocida como endocarditis de Libman-Sacks), enfermedades autoinmunitarias, estados de hipercoagulación, septicemia, quemaduras graves o enfermedades crónicas como tuberculosis, uremia o sida. Es una fuente de tromboembolia (su principal manifestación clínica) que puede poner en riesgo la vida.

Es fundamental diferenciar entre ETNB y EI. Se recomienda el mismo algoritmo diagnóstico inicial que el utilizado para EI. El diagnóstico de ETNB es difícil y se basa en una sospecha clínica fundamentada en el contexto de una enfermedad que se sabe que puede ir asociada a ETNB, la presencia de un soplo cardíaco, la presencia de vegetaciones que no responden al tratamiento antibiótico y la evidencia de múltiples émbolos sistémicos⁴⁷⁴.

La presencia de un soplo nuevo o el cambio de un soplo preexistente en el contexto de una enfermedad predisponente, aunque infrecuente, debe alertar al clínico sobre la posibilidad de ETNB.

Las vegetaciones valvulares en la ETNB son normalmente pequeñas, de base amplia y forma irregular. Producen poca reacción inflamatoria en el punto de anclaje, lo que las hace más friables y desprendibles. Después de la embolización, los pequeños restos (≤ 3 mm) que quedan en las válvulas afectadas pueden dar lugar a resultados falsos negativos en la ecocardiografía. Se debe pedir una ETE cuando haya sospecha fundamentada de ETNB. Las vegetaciones izquierdas (más las mitrales que las aórticas) y las bilaterales son más compatibles con ETNB que con EI⁴⁷⁵. Cuando se realiza una exploración ecocardiográfica precoz, el pronóstico de la ETNB mejora⁴⁷⁶.

Es necesario realizar estudios hematológicos y de coagulación exhaustivos para identificar una causa potencial. Se debe realizar múltiples hemocultivos para descartar la EI, aunque en esta es posible obtener hemocultivos negativos (tratamiento antibiótico previo, grupo HACEK, hongos, etc.). Se debe llevar a cabo análisis inmunológicos para el síndrome antifosfolipídico (lupus anticoagulante, anticuerpos anticardiolipínicos, anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína 1; al menos uno de ellos tiene que ser positivo para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico en al menos dos ocasiones con 12 semanas de intervalo) en pacientes que sufren émbolos sistémicos recurrentes o lupus eritematoso sistémico conocido⁴⁷⁷.

La ETNB se maneja inicialmente mediante tratamiento de la enfermedad subyacente. Si no hay contraindicaciones, hay que anticoagular a estos pacientes con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o warfarina, aunque hay poca evidencia que respalde esta estrategia. En la ETNB no se ha evaluado el uso de inhibidores directos de la trombina o del factor Xa. En el síndrome antifosfolipídico, está indicada la anticoagulación de por vida. Actualmente se encuentra en marcha un estudio clínico que compara el rivaroxabán (inhibidor del factor Xa) y la warfarina en pacientes con síndrome antifosfolipídico trombótico⁴⁷⁸. No obstante, la anticoagulación se asocia a riesgo de conversión hemorrágica de las complicaciones embólicas. Se debe realizar una TC cerebral a los pacientes con ETNB y accidente cerebral antes de la anticoagulación para descartar hemorragia intracraneal.

No se suele recomendar intervención quirúrgica, desbridamiento o reconstrucción valvular a menos que el paciente presente tromboembolia recurrente a pesar de una anticoagulación bien controlada. Las otras indicaciones para cirugía valvular son las mismas que para la EI. En el contexto del cáncer, se recomienda una estrategia multidisciplinaria (equipo multidisciplinario de endocarditis).

12.8.2. Endocarditis infecciosa asociada a cáncer

La EI puede ser un marcador potencial de cáncer oculto. En un gran estudio danés a escala nacional, basado en cohortes de población, se identificaron 997 cánceres entre 8.445 pacientes con EI seguidos una media de 3,5 años. El riesgo de cáncer abdominal y hematológico era alto poco después del diagnóstico de EI (los primeros 3 meses) y permanecía más elevado de lo esperable en el seguimiento a largo plazo (> 12 meses) en el cáncer abdominal⁴⁷⁹.

Se han descrito varias bacterias en asociación con el cáncer de colon; la asociación con infección por *S. bovis* es la más fuerte y mejor documentada, especialmente por las subespecies de *S. gallo-lyticus*; la infección por *S. bovis* se ha relacionado con neoplasia gastrointestinal, que en muchos casos es un adenoma o carcinoma de colon⁴⁸⁰. No obstante, todavía se debate si la asociación de EI por *S. bovis/S. gallo-lyticus* con los tumores colorrectales es una mera consecuencia de la lesión gastrointestinal o puede desencadenar o promover el cáncer colorrectal⁴⁸¹.

En el contexto de la EI por *S. bovis*, sería necesario realizar una clasificación microbiológica adecuada. En caso de EI por *S. bovis/S. gallo-lyticus*, está recomendado descartar un cáncer de colon oculto durante la hospitalización. En ausencia de tumores, está altamente indicado programar colonoscopias anuales⁴⁸².

Al igual que para otras pruebas (como la presencia de sangre oculta en heces), la detección de cáncer colorrectal basada en serología —concentraciones séricas de IgG contra antígenos de *S. bovis*— no es sensible (no todos los tumores colorrectales están colonizados por *S. bovis*) ni específica⁴⁸³.

La ^{18}F -FDG PET/TC se usa cada vez más en el algoritmo diagnóstico de EI. Puede desempeñar un papel interesante en la detección de actividad gastrointestinal patológica y guiar la colonoscopia. No obstante, la PET/TC negativa no descarta que haya enfermedad de colon significativa. Ningún estudio ha examinado su valor clínico en la detección de cáncer colorrectal oculto en pacientes con EI por *S. bovis/S. gallo-lyticus*.

13. MENSAJES SOBRE LO QUE SE DEBE Y LO QUE NO SE DEBE HACER

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
1. Profilaxis/prevención		
Se debe considerar la profilaxis antibiótica para los pacientes en mayor riesgo de EI:	IIa	C
a. Pacientes con cualquier válvula protésica, incluso transcatéter, o aquellos en los que se ha usado mucho material protésico para la reparación valvular cardíaca		
b. Pacientes con un episodio de EI previo		
c. Pacientes con cardiopatía congénita (cualquier tipo de cardiopatía congénita cianótica o de cardiopatía congénita reparada con material protésico)		
No está recomendada la profilaxis antibiótica en otras formas de valvulopatía o cardiopatía congénita	III	C
<i>Procedimientos dentales</i>		
Solo se debe considerar la profilaxis antibiótica ante procedimientos dentales que requieran manipulación de la región gingival o periapical del diente o perforación de la mucosa oral	IIa	C
La profilaxis antibiótica no está recomendada para las inyecciones de anestesia local en tejidos no infectados, tratamiento de caries superficiales, eliminación de suturas, radiografías dentales, colocación o ajuste de aparatos de prostodoncia, ortodoncia o correctores. Tampoco está recomendada después de la extracción de un diente deciduo o traumatismo en labios y mucosa oral	III	C
<i>Otros procedimientos</i>		
La profilaxis antibiótica no está recomendada en los procedimientos del tracto respiratorio, incluidas broncoscopia o laringoscopia, intubación transnasal o endotraqueal, gastroscopia, colonoscopia, citoscopia, parto vaginal o por cesárea, ETE o procedimientos cutáneos o de tejidos blandos	III	C
2. Recomendaciones sobre la derivación de los pacientes a un centro de referencia		
Los pacientes con EI complicada tienen que ser evaluados y manejados en una fase temprana de la enfermedad en un centro de referencia con equipamiento para cirugía inmediata y que disponga de un equipo multidisciplinario de endocarditis que incluya un especialista en enfermedades infecciosas, un microbiólogo, un cardiólogo, especialistas en imagen, un cirujano cardíaco y, si es necesario, un especialista en CC	IIa	B
En el caso de pacientes con EI no complicada no manejados en un centro de referencia, debe haber una comunicación regular desde el inicio con el centro de referencia, y cuando sea necesario se debe realizar visitas a este	IIa	B
3. Diagnóstico		
Se recomienda la ETT como la prueba de imagen de primera línea cuando haya sospecha de EI	I	B
Se recomienda la ETE para todo paciente con sospecha clínica de EI y una ETT negativa o no diagnóstica	I	B
La ETE está recomendada para pacientes con sospecha clínica de EI portadores de válvula cardíaca protésica o dispositivo intracardíaco	I	B
Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en los primeros 5-7 días en caso de examen inicial negativo cuando la sospecha clínica de EI siga siendo alta	I	C
Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en cuanto se sospeche una complicación nueva de EI (soplo nuevo, embolia, fiebre persistente, IC, absceso, bloqueo auriculoventricular)	I	B
Se recomienda ecocardiografía intraoperatoria en todos los casos de EI que requieran cirugía	I	B
4. Tratamiento		
Se debe tratar mediante cirugía urgente la EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia u obstrucción graves que causen síntomas de IC o con signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica	I	B
Se debe tratar mediante cirugía urgente la infección localmente incontrolada (absceso, seudoaneurisma, fistula, vegetación creciente)	I	B
Se debe tratar mediante cirugía urgente la infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes	I	C
Se debe tratar mediante cirugía urgente la EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones persistentes > 10 mm después de al menos 1 episodio embólico pese a tratamiento antibiótico adecuado	I	B
5. Complicaciones neurológicas		
Después de una embolia silente o un accidente isquémico transitorio, se recomienda cirugía sin demora cuando esté indicada	I	B
Está indicada la neurocirugía o el tratamiento endovascular para los aneurismas infecciosos intracraneales muy grandes, que estén aumentando de tamaño o que se hayan roto	I	C
En general, después de una hemorragia intracraneal se debe posponer la cirugía durante al menos 1 mes	IIa	B
6. Endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardíaco		
Se recomienda terapia antibiótica prolongada (antes y después de la extracción) y extracción completa del sistema (dispositivo y electrodos), en la EIDC confirmada, así como cuando haya una presunta infección aislada del reservorio	I	C
Se recomienda la extracción percutánea para la mayoría de los pacientes con EIDC, incluso aquellos con vegetaciones > 10 mm	I	B
Después de la extracción del dispositivo, se recomienda reevaluar la necesidad de reimplante	I	C
No se recomienda usar sistemáticamente marcapasos temporales	III	C
Se recomienda profilaxis antibiótica sistemática antes del implante del dispositivo	I	B
7. Recomendaciones sobre el uso de tratamiento antitrombótico		
Se recomienda la interrupción del tratamiento antiplaquetario cuando haya sangrado mayor	I	B
Se recomienda la interrupción de toda la anticoagulación cuando haya hemorragia intracraneal	I	C
No se recomienda tratamiento trombolítico para pacientes con EI	III	C

EIDC: endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardíaco; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; FDG: fluorodesoxiglucosa; IE: endocarditis infecciosa; PET: tomografía por emisión de positrones.

14. APÉNDICE

Comité de la ESC para las CPG

José Luis Zamorano (Moderador) (España), Victor Aboyans (Francia), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Lina Badimon (España), Gonzalo Barón-Esquibias (España), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Scipione Carerj (Italia), Veronica Dean (Francia), Çetin Erol (Turquía), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Paulus Kirchhof (Reino Unido/Alemania), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marco Roffi (Suiza), Adam Torbicki (Polonia), Antonio Vaz Carneiro (Portugal) y Stephan Windecker (Suiza).

Sociedades Nacionales de Cardiología de la ESC implicadas activamente en el proceso de revisión de la Guía de la ESC 2015 sobre el manejo de la endocarditis infecciosa

Austria: Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaiyán:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofiq Jahangirov; **Bielorrusia:** Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Jean-Louis Vanoverschelde; **Bosnia-Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Amra Macić-Džanković; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Temenuga Donova; **Croacia:** Croatian Cardiac Society, Boško Skorić; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios C. Georgiou; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Katerina Linhartova; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Niels Eske Bruun; **Egipto:** Egyptian Society of Cardiology, Hussein Rizk; **Estonia:**

Estonian Society of Cardiology, Sirje Kövask; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Anu Turpeinen; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Macedonian Society of Cardiology, Silvana Jovanova; **Francia:** French Society of Cardiology, François Delahaye; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Alemania:** German Cardiac Society, Christoph K. Naber; **Grecia:** Hellenic Cardiological Society, Georgios Hahalis; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Albert Varga; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Thórdís J. Hrafnkelsdóttir; **Israel:** Israel Heart Society, Yaron Shapira; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Enrico Cecchi; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Regina Jonkaitiene; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Kerstin Wagner; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar Demarco; **Marruecos:** Moroccan Society of Cardiology, Jamila Zarzur; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Svend Aakhus; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Janina Stepinska; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Rusia:** Russian Society of Cardiology, Filipp Paleev; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Biljana Obrenovic-Kircanski; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Vasil Hricák; **España:** Spanish Society of Cardiology, Alberto San Román, **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Ulf Thilén; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Beat Kaufmann; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Hedi Baccar; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Necla Ozer; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Chris P. Gale; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay.

El texto CME «Guía de la ESC 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa» está acreditado por el European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). El EBAC trabaja siguiendo los estándares de calidad de la European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), que es una institución de la European Union of Medical Specialists (UEMS). En cumplimiento con las Guías EBAC/EACCME, todos los autores que han participado en este programa han declarado cualquier conflicto de intereses potencial que pueda causar un sesgo en este artículo. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los conflictos de intereses potenciales relevantes al programa sean declarados a los participantes previamente a las actividades CME.

Las preguntas del programa CME para este artículo se encuentran disponibles en: *European Heart Journal* (<http://www.oxfordlearning.com/eurheartj>) y *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/guidelines>).

15. BIBLIOGRAFÍA

- Thuny F, Grisolí D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. Lancet. 2012;379:965–75.
- Habib G. Management of infective endocarditis. Heart. 2006;92:124–30.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Otto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez BE, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:267–76.
- Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. Int J Antimicrob Agents. 2007;29:615–6.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007;116:1736–54.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation. 2005;111:e394–e434.
- Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O’Gara PT, O’Rourke RA, Shah PM. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2008;118:887–96.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus AM, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. 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. 2009;30:2369–413.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. N Engl J Med. 2012;366:2466–73.
- Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. Eur Heart J. 2014;35:624–32.
- Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, Donal E, Prendergast B, Magne J, Le Canna G, Pierard LA, Mauret G. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper—heart valve clinics: organization, structure, and experiences. Eur Heart J. 2013;34:1597–606.
- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. Arch Intern Med. 2009;169:1290–8.
- Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. Lancet Infect Dis. 2008;8:225–32.
- Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. Heart. 2005;91:715–8.

15. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrami-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117:3118–25.
16. Veloso TR, Amiguet M, Rousset V, Giddney M, Vouillamoz J, Moreillon P, Entenza JM. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun*. 2011;79:2006–11.
17. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandebroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet*. 1992;339:135–9.
18. Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J*. 1995;16:1968–74.
19. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 1998;129:761–9.
20. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Leport C, Briancon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:e102–7.
21. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1172–3.
22. Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD003813.
23. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1035–42.
24. Daly CG, Currie BJ, Jeyasingham MS, Moulds RF, Smith JA, Strathmore NF, Street AC, Goss AN. A change of heart: the new infective endocarditis prophylaxis guidelines. *Aust Dent J*. 2008;53:196–200.
25. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438–88.
26. Naber C, Al Nawas B, Baumgartner H, Becker H, Block M, Erbel R, Ertl G, Fluckiger U, Franzen D, Gohlke-Barwolf C. Prophylaxe der infektio'sen Endokarditis. *Der Kardiologe*. 2007;1:243–50.
27. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (CG64). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/CG64>.
28. Mohindra RK. A case of insufficient evidence equipoise: the NICE guidance on antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis. *J Med Ethics*. 2010;36:567–70.
29. Chambers JB, Shanson D, Hall R, Pepper J, Venn G, McGurk M. Antibiotic prophylaxis of endocarditis: the rest of the world and NICE. *J R Soc Med*. 2011;104:138–40.
30. Thornhill M, Dayer M, Forde J, Corey G, Chu V, Couper D, Lockhart P. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*. 2011;342:d2392.
31. Dayer MJ, Chambers JB, Prendergast B, Sandoe JA, Thornhill MH. NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians' attitudes. *QJM*. 2013;106:237–43.
32. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015;385:1219–28.
33. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le MV, Doco-Lecompte T, Celard M, Poyart C, Strady C, Chirouze C, Bes M, Cambau E, Iung B, Selton-Suty C, Hoen B. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1968–76.
34. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*. 2012;126:60–4.
35. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, McCrindle BW, Newburger JW, Li JS, Shah SS. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J*. 2012;163:894–9.
36. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2070–6.
37. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, Fowler VG Jr, Gordon D, Grossi P, Hannan M, Hoen B, Munoz P, Rizk H, Kanj SS, Selton-Suty C, Sexton DJ, Spelman D, Ravasio V, Tripodi MF, Wang A. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1495–504.
38. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:406–9.
39. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, De Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915–57.
40. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1111–27.
41. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2004;6:165–70.
42. Findler M, Chackratchi T, Regev E. Dental implants in patients at high risk for infective endocarditis: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43:1282–5.
43. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaefelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:3147–97.
44. Yu CH, Minnema BJ, Gold WL. Bacterial infections complicating tongue piercing. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010;21:e70–4.
45. De Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, Costa R, D'Avila A, Danik SB. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:29–34.
46. van Rijen MM, Bode LG, Baak DA, Kluytmans JA, Vos MC. Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery. *PLoS One*. 2012;7:e43065.
47. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, Troelstra A, Box AT, Voss A, van der Tweel I, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2010;362:9–17.
48. Recommendations on the management of oral dental foci of infection. French Society of Oral Surgery. http://www.societechirorale.com/documents/Recommendations/foyers_infectieux_argument-EN.pdf.
49. Goldmann DA, Hopkins CC, Karchmer AW, Abel RM, McEnany MT, Akins C, Buckley MJ, Moellering RC Jr. Cephalothin prophylaxis in cardiac valve surgery. A prospective, double-blind comparison of two-day and six-day regimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;73:470–9.
50. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pignau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1287–97.
51. Selton-Suty C, Celard M, Le MV, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230–9.
52. Benito N, Miro JM, De Lazzari E, Cabell CH, Del Rio A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Gimarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Nacinovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG Jr. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*. 2009;150:586–94.
53. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, Figueiredo VM. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e82665.
54. Tornos P, Iung B, Permyaner-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91:571–5.
55. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Berger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schulier G, Stepincka J, Swedberg K, Takkenberg J, von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–96.
56. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, De Leo A, Minniti G, Polesel E, Olivari Z. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2013;112:1171–6.
57. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, Avierinos JF, Riberi A, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012;164:94–101.
58. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112:69–75.
59. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology*. 2007;53:245–9.
60. Pierrickos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14:R15. 61. YuCW, Juan Li, Hsu SC, Chen CK, WuCW, Lee CC, WuJY. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2013;31:935–41.

62. Polewczyk A, Janion M, Podlaski R, Kutarski A. Clinical manifestations of lead-dependent infective endocarditis: analysis of 414 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1601–8.
63. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:77–83.
64. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:202–19.
65. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:631–8.
66. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schonheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, Fowler VG Jr, Moller JE, Skov RL, Larsen CT, Hansen TF, Mard S, Smit J, Andersen PS, Bruun NE. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:414–20.
67. Incan A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, Athan E. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:1003–8.
68. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med*. 1991;324:795–800.
69. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:216–21.
70. Karalis D, Chandrasekaran K, Wahl J, Ross J, Mintz G. Transesophageal echocardiographic recognition of mitral valve abnormalities associated with aortic valve endocarditis. *Am Heart J*. 1990;119:1209–11.
71. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, Rogers J, Longe T, Kane M, Mooney MR. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest*. 1991;100:351–6.
72. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489–95.
73. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, Vidne BA, Battler A, Sagie A. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J*. 2007;9:299–302.
74. Sanchez-Enrique C, Vilacosta I, Moreno HG, Delgado-Bolton R, Perez-Alonso P, Martinez A, Vivas D, Ferrera C, Olmos C. Infected marantic endocarditis with leukemic reaction. *Circ J*. 2014;78:2325–7.
75. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:e26–8.
76. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudevan SV, Siegel RJ, Shiota T. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:149–54.
77. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Li WT, Lin LJ, Chen JH. Usefulness of realtime three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:318–23.
78. Hekimian G, Kim M, Passaforte S, Duval X, Wolff M, Leport C, Leplat C, Steg G, Lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart*. 2010;96:696–700.
79. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:436–44.
80. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinch A, Lamm C, Olaison L, Svensson G. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol*. 2012;22:2407–14.
81. Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol*. 2005;60:1221–36.
82. Huang JS, Ho AS, Ahmed A, Bhalla S, Menias CO. Borne identity: CT imaging of vascular infections. *Emerg Radiol*. 2011;18:335–43.
83. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerblom P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008;47:23–30.
84. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation*. 2009;120:585–91.
85. Duval X, Jung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, Leport C. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010;152:497–504, W175.
86. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M, Sawa Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors, and postoperative outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:155–62.
87. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–8.
88. Jung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, Al Attar N, Ruimy R, Leport C, Wolff M, Duval X. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke*. 2013;44:3056–62.
89. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, Laissy JP, Leport C, Jung B, Duval X. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:327–36.
90. Hess A, Klein I, Jung B, Lavallee P, Illic-Habensu E, Dornic Q, Arnoult F, Mimoun L, Wolff M, Duval X, Laissy JP. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJR Am J Neuroradiol*. 2013;34:1579–84.
91. Jung B, Klein I, Mourvillier B, Olivot JM, Detaint D, Longuet P, Ruimy R, Fourchy D, Laurichesse JJ, Laissy JP, Escoubet B, Duval X. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:703–10.
92. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom LA, Greenspan BS, McAfee JG, Royal HD, Schauwecker DS, Seabold JE, Signore A. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 99mTc-exametazime (HMPAO)-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation, version 3.0, 2004. *HMPAO_v3.pdf* 2004.
93. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonni L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2374–82.
94. Erba PA, Conti U, Lazzari E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, Bandera F, Tascini C, Menichetti F, Dierckx RA, Signore A, Mariani G. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med*. 2012;53:1235–43.
95. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, Jung B, Vahanian A, Le Guludec D, Hyafil F. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med*. 2014;55:1980–5.
96. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One*. 2009;4:e8041.
97. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovery C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5238–42.
98. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, Maurin M, Celard M, Mainardi JL, Caus T, Collart F, Habib G, Raoult D. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010;51:131–40.
99. Loyens M, Thuny F, Grisolí D, Fournier PE, Casalta JP, Vitte J, Habib G, Raoult D. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. *Int J Cardiol*. 2013;167:600–2.
100. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovich-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JC, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Lucioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2023–9.
101. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetersmans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J*. 2007;154:923–8.
102. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantz PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:1020–4.
103. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonni L, Cammilleri S, Raoult D, Habib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:52–62.
104. Gahide G, Bompart S, Demaria R, Sportouch C, Dambia H, Albat B, Vernhet-Kovacsik H. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:574–8.
105. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28:1155–61.
106. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X, Hvass U, Jung B, Nataf P, Lebtahi R, Vahanian A, Le Guludec D. Role of radiolabelled leucocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:586–94.
107. Bensimhoun L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maounoury C, Lepillier A, Le Heuzey JY, Faraggi M. Whole body [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:836–44.
108. Sarrasin JF, Philippot F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, Nault I, Blier L, Nadeau M, Charbonneau L, Trottier M, O'Hara G. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1616–25.
109. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, Barzaghi N, Falcone M, Chinello P, Pastucci MB, Grossi P, Utili R, Viale P, Rizzi M, Suter F. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection*. 2012;40:527–35.

110. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-73.
111. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:668-75.
112. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, Revilla A, Silva J, Vivas D, Gonzalez I, San Roman JA. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2013;34:1999-2006.
113. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, Lomas JM, Galvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruiz-Morales J, Martinez-Marcos FJ, Reguera JM, Torre-Lima J, De Alarcon GA. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation.* 2013;127:2272-84.
114. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, Selton-Suty C, Vandenesch F, Vernet V, Hoen B. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:849-57.
115. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafanelli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J.* 2011;32:2027-33.
116. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation.* 2004;109:1745-9.
117. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gomez I, Fernandez-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med.* 2007;120:369-7.
118. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Arden C, Grothier L, Wilson J, Campbell B, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Pibarot P, Otto C. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart.* 2014;100:524-7.
119. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le MV, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Leport C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J.* 2007;28:59-64.
120. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Luca F, Carella R, Crudeli E, Rubino A, Rostagno C, Russo C, Borghetti V, Beghi C, De Bonis M, Gensini GF, Lorusso R. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1469-76.
121. Olmos C, Vilacosta I, Pozo E, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Ferrera C, Maroto L, Gonzalez I, Vivas D, Palacios J, San Roman JA. Prognostic implications of diabetes in patients with left-sided endocarditis: findings from a large cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:114-9.
122. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002;288:75-81.
123. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, Ferrera C, Olmos C, Gomez I, San Roman JA. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2013;34:1749-54.
124. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Roman JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J.* 2007;28:65-71.
125. Mirabel M, Sonneville R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, Perez P, Lavoue S, Kouatchet A, Pajot O, Mekontso-Dessap A, Tonnelier JM, Bollaert PE, Frat JP, Naveliou JC, Hyvernat H, Hssain AA, Timxit JF, Megarbane B, Wolff M, Trouillet JL. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2014;35:1195-204.
126. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest.* 1974;53:829-33.
127. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation.* 1978;57:1158-61.
128. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis.* 2009;48:713-21.
129. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, Moser C, Sogaard P, Arpi M, Bruun NE. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation.* 2013;127:1810-7.
130. Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, Del Rio A, Almela M, Sarasola M, Mestres CA, Gatell JM, Jimenez de Anta MT, Marco F. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4172-7.
131. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Ariza J. Fosfomycin-daptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:606-10.
132. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, Sakoulas G, Cosgrove SE, Rybak MJ. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2921-6.
133. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, Wang G, Sakoulas G. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis.* 2011;53:158-63.
134. Miro JM, Entenza JM, Del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, Gidley M, Armero Y, Pericas JM, Cervera C, Mestres CA, Almela M, Falces C, Marco F, Moreillon P, Moreno A. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4511-5.
135. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spyri MJ, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:269-89.
136. Westling K, Aufwerber E, Ekhdahl C, Friman G, Gardlund B, Juulander I, Olaison L, Olesund C, Rundstrom H, Snygg-Martin U, Thalme A, Werner M, Hogevik H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:929-46.
137. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1406-10.
138. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA.* 1992;267:264-7.
139. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Endocarditis Treatment Consortium Group. Clin Infect Dis.* 1998;27:1470-4.
140. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocidalo JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis.* 1989;159:938-44.
141. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:507-21.
142. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:449-52.
143. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus (bovis)* and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:333-6.
144. Levy CS, Kogulan P, Gill JV, Croxton MB, Kane JG, Lucey DR. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;33:577-9.
145. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1585-92.
146. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology.* 2006;105:234-9.
147. Shelburne SA III, Greenberg SB, Aslam S, Twardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect.* 2007;54:e99-e101.
148. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:650-5.
149. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Dronda F, Moreno-Torrico A, Montejano M, Llinares P, Gatell JM. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis.* 2002;35:130-9.
150. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 1994;331:377-82.
151. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med.* 2002;162:2450-6.
152. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, Martinez E, Del Rio A, Azqueta M, Marco F, Gatell JM. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962-1998. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1576-84.
153. Giuliano S, Caccetti R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med.* 2012;20:67-74.
154. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, Caramelli B, Mansur AJ, Strabelli TM. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis.* 2015;31:56-8.
155. Anguera I, Del Rio A, Miro JM, Martinez-Lacasa X, Marco F, Guma JR, Quaglio G, Claramonte X, Moreno A, Mestres CA, Mauri E, Azqueta M, Benito N, Garcia-de la Maria C, Almela M, Jimenez-Exposito MJ, Sued O, de Lazzari E, Gatell JM.

- Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. Heart. 2005;91:e10.
156. Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN. *Staphylococcus capitis* endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of *Staphylococcus capitis* endocarditis. Int J Infect Dis. 2005;9:335–9.
157. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. Heart. 1999;82:e1.
158. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. Ann Intern Med. 1982;97:496–503.
159. Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, Gomez J. Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Enferm Infect Microbiol Clin. 1991;9:208–10.
160. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, Thuny F, Gouriet F, Habib G, Grisoli D, Deharo JC, Raoult D. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin—preliminary report. Int J Antimicrob Agents. 2013;42:190–1.
161. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. Clin Infect Dis. 2004;38:1323–7.
162. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA. 1998;279:1537–41.
163. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. J Vasc Surg. 2006;44:38–45.
164. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2463–7.
165. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:3039–47.
166. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, Rude TH, Bradley S, Bukovski S, De la Maria CG, Kanj SS, Korman TM, Marco F, Murdoch DR, Plesiat P, Rodriguez-Creixems M, Reinbott P, Steed L, Tattevin P, Tripodi MF, Newton KL, Corey GR, Fowler VG Jr. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. J Infect Dis. 2009;200:1355–66.
167. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2012;54:755–71.
168. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med. 2006;355:653–65.
169. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. Am J Med. 2007;120(Suppl 1):S28–S33.
170. Carugati M, Mayer AS, Miro JM, Park LP, Guimaraes AC, Skoutelis A, Fortes CQ, Durante-Mangoni E, Hannan MM, Nacinovich F, Fernandez-Hidalgo N, Grossi P, Tan RS, Holland T, Fowler VG Jr, Corey RG, Chu VH. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:6213–22.
171. Moore CL, Osaki-Kiyani P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. Clin Infect Dis. 2012;54:51–8.
172. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, Rybak MJ. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia with vancomycin minimum inhibitory concentration > 1 mg/L: a matched cohort study. Clin Infect Dis. 2013;56:1562–1569.
173. Gould IM, Miro JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. Int J Antimicrob Agents. 2013;42:202–10.
174. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, Carpenter CF, Rybak MJ. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an *in vitro* pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:831–6.
175. Del Rio A, Gasch O, Moreno A, Pena C, Cuquet J, Soy D, Mestres CA, Suarez C, Pare JC, Tubau F, Garcia de la Maria C, Marco F, Carratala J, Gatell JM, Gudiol F, Miro JM. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. Clin Infect Dis. 2014;59:1105–12.
176. Tattevin P, Boutoille D, Vitrat V, Van Grunderbeeck N, Revest M, Dupont M, Alfantari S, Stahl JP. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftazidime: a multicentre observational study. J Antimicrob Chemother. 2014;69:2010–3.
177. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Opin Pharmacol. 2005;5:479–89.
178. Vouillamo J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristindalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolidelincosamide-streptogramin B antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:1789–95.
179. Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB, Kim HB, Park SW, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. Clin Infect Dis. 2009;49:395–401.
180. Perichon B, Courvalin P. Synergy between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the vanA operon. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:3622–30.
181. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph CG, Selton-Suty C, Erpelding ML, Miro JM, Olaison L, Hoern B. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Clin Microbiol Infect. 2013;19:1140–7.
182. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. J Antimicrob Chemother. 2004;53:1018–32.
183. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, Torre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med. 2007;146:574–9.
184. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Pena C, De Alarcon A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, Lopez-Medrano F, Plata A, Lopez J, Hidalgo-Tenorrio C, Galvez J, Saez C, Lomas JM, Falcone M, De la Torre J, Martinez-Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2013;56:1261–8.
185. Pericas JM, Cervera C, Del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, Falces C, Ninot S, Castaneda X, Armero Y, Soy D, Gatell JM, Marco F, Mestres CA, Miro JM. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. Clin Microbiol Infect. 2014;20:O1075–83.
186. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? Clin Infect Dis. 2002;34:159–66.
187. Miro JM, Pericas JM, Del Rio A. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! Circulation. 2013;127:1763–6.
188. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. Annu Rev Med. 1997;48:25–33.
189. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. Clin Microbiol Infect. 2004;10:98–118.
190. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, Del Rio A, Lejk-Zupanc T, de Oliveira RA, Larussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG Jr. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. Ann Intern Med. 2007;147:829–35.
191. Houptikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore). 2005;84:162–73.
192. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. Med Mal Infect. 2015;45:1–8.
193. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev. 2001;14:177–207.
194. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of *Tropheryma whipplei*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. Infect Immun. 2002;70:1501–6.
195. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:1921–33.
196. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. Circulation. 1997;96:358–66.
197. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, James E, Benoit-Lemerle C, Marrie TJ. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. Arch Intern Med. 2003;163:226–30.
198. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. Int J Antimicrob Agents. 2014;44:290–4.
199. Kalokhe AS, Roushpal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. Int J Infect Dis. 2010;14: e1040–7.
200. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2011;90:237–49.
201. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. Eur J Clin Microbiol Infect. Dis. 2005;24:753–5.
202. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol. 2007;45:3546–8.
203. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lisztzinsky Y, Lev B, Samra Z, Leibovici L, Bishara J. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? Clin Microbiol Infect. 2011;17:1581–6.

204. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1651–72.
205. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:203–9.
206. Cervera C, Del Rio A, Garcia L, Sala M, Almela M, Moreno A, Falces C, Mestres CA, Marco F, Robau M, Gatell JM, Miro JM. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011;29:587–92.
207. Duncan CJ, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1650–4.
208. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buенconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289:1933–40.
209. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:364–72.
210. Vikram HR, Buénconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290:3207–14.
211. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003;24:1576–83.
212. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Del Trigo M, Ferrera C, Vivas D, Maroto L, Hernandez M, Rodriguez E, San Roman JA. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol*. 2014;114:278–83.
213. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitory fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J*. 2005;26:288–97.
214. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J*. 2002;23:79–86.
215. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Batlle E, Peral V, Aragoncillo P, Stoermann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol*. 1999;84:110–3, A9.
216. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, Durante-Mangoni E, Edathodu J, Falces C, Logar M, Miro JM, Naber C, Tripodi MF, Murdoch DR, Moreillon P, Utili R, Wang A. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306:2239–47.
217. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degertekin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2007;99:1429–33.
218. Purcell JB, Patel M, Khera A, De Lemos JA, Fortress LW, Baker S, Cabell CH, Peterson GE. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;101:1479–81.
219. Shiu AB, Stancoven AB, Purcell JB, Pinkston K, Wang A, Khera A, De Lemos JA, Peterson GE. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2010;106:1011–5.
220. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Garcia H, Sarria C, Pozo E, Silva J, Revilla A, Varvaro G, Del Palacio M, Gomez I, San Roman JA. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:384–90.
221. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Coviaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005;91:954–9.
222. Hubert S, Thuny F, Ressegueut N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, Casalta JP, Riberi A, Chevalier F, Rusinaru D, Malaquin D, Remadi JP, Ammar AB, Avierinos JF, Collart F, Raoult D, Habib G. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1384–92.
223. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Perianular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006;98:1254–60.
224. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Munoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Del Rio A, Corey GR. Perianular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006;98:1261–8.
225. Daniel W, Flaschkampf F. Infective endocarditis. In: Camm A, Luscher T, Serruys P, eds. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford: Blackwell, 2006.
226. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J*. 1994;72:175–81.
227. Graupner C, Vilacosta I, San Roman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Perianular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1204–11.
228. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis*. 1997;6:204–11.
229. Forteza A, Centeno J, Ospina V, Lunar IG, Sanchez V, Perez E, Lopez MJ, Cortina J. Outcomes in aortic and mitral valve replacement with intervalvular fibrous body reconstruction. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:838–45.
230. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ*. 2002;167:19–24.
231. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J*. 1995;130:93–100.
232. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitory fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J*. 2005;26:213–4.
233. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31:274–352.
234. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Manchado R, Hernandez R, Rodriguez E. Acute coronary syndrome in infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:24–31.
235. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM, Pettersson G, Fraser TG. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:489–93.
236. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1177–82.
237. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, Loebel M, Hetzer R. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated perianular abscess—11 year results. *Eur Heart J*. 2000;21:490–7.
238. 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.
239. Badley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miro J, Athaia E, Barsic B, Bouza E, Clara L, Elliott T, Kanafani Z, Klein J, Lerakis S, Levine D, Spelman D, Rubinstein E, Tornos P, Morris AJ, Pappas P, Fowler VG Jr, Chu VH, Cabell C. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:519–29.
240. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1636–43.
241. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1295–302.
242. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Lucioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1069–76.
243. Steckelberg JM, Murphy JC, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991;114:635–40.
244. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartomi D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol*. 1997;80:1030–4.
245. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Duke Endocarditis Service. Am J Cardiol*. 1994;74:799–801.
246. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1992;13:446–52.
247. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kuperwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J*. 1995;16:588–602.
248. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1191–9.
249. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:631–8.
250. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007;154:1086–94.
251. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J*. 2001;142:75–80.
252. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:562–8.
253. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zottz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Prediction of rapid versus prolonged healing of

- infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991;4:465-74.
254. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, Thuny F, Casalta JP, Ambrosi P, Lambert M, Riberi A, Ferracci A, Mesana T, Metras D, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol.* 2001;88:871-5.
255. Durante ME, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J.* 2003;146:311-6.
256. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1365-71.
257. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandheria MK, Wilson WR, Chandrasekaran K, Baddour LM. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1180-6.
258. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:775-80.
259. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000;160:2781-7.
260. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Georgescu G, Ghomrawi HM, Hoskin TL, Enders FB, Mookadam F, Huskins WC, Wilson WR, Baddour LM. The association between the timing of valve surgery and 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Heart.* 2008;94:892-6.
261. Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, Casabe JH, Chu VH, Delahaye F, Edathodu J, Fortes CQ, Olaison L, Pangercic A, Patel M, Rudez I, Tamin SS, Vincelj J, Bayer AS, Wang A. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis.* 2013;56:209-17.
262. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le MV, Tattevin P, lung B, Delahaye F, Alla F. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J.* 2011;32:2003-15.
263. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, Laufer G, Muller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke.* 2006;37:2094-9.
264. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:489-95.
265. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1745-55.
266. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K, Matschke K, Tugtekin SM. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:740-7.
267. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, Toth G, Hussain S. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg.* 2015;7:449-52.
268. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelyn BT, Gorski J, Connolly ES Jr. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev.* 2010;33:37-46.
269. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:742-8.
270. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:745-8.
271. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology.* 2001;219:739-49.
272. Gonzalez I, Sarria C, Lopez J, Vilacosta I, San Roman A, Olmos C, Saez C, Revilla A, Hernandez M, Caniego JL, Fernandez C. Symptomatic peripheral mycotic aneurysms due to infective endocarditis: a contemporary profile. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:42-52.
273. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, Tumietto F, Ambrosini V, Ferretti A, Rubello D, Rapezzi C, Viale PL, Fanti S. 18F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1190-6.
274. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, Kamiya H, Nimptsch K, Minol JP, Tochtermann U, Godehardt E, Weitz J, Lichtenberg A, Karck M, Ruhparwar A. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:1261-6.
275. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol.* 1992;17:262-6.
276. Katz LH, Pitlik S, Porat E, Biderman P, Bishara J. Pericarditis as a presenting sign of infective endocarditis: two case reports and review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:785-91.
277. Regueiro A, Falces C, Cervera C, Del Rio A, Pare JC, Mestres CA, Castaneda X, Pericas JM, Azqueta M, Marco F, Ninot S, Almela M, Moreno A, Miro JM. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol.* 2013;112:1646-51.
278. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 1986;58:1213-7.
279. Ryu HM, Bae MH, Lee SH, Lee JH, Lee JH, Kwon YS, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC, Jun JE, Park WH. Presence of conduction abnormalities as a predictor of clinical outcomes in patients with infective endocarditis. *Heart Vessels.* 2011;26:298-305.
280. Kitkungvan D, Denktas AE. Cardiac arrest and ventricular tachycardia from coronary embolism: an unusual presentation of infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14:204-5.
281. Eisinger AJ. Atrial fibrillation in bacterial endocarditis. *Br Heart J.* 1971;33:739-41.
282. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:9-19.
283. Pignau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med.* 2005;118:1287.
284. Bojalil R, Mazon-Gonzalez B, Carrillo-Cordova JR, Springall R, Amezcua-Guerra LM. Frequency and clinical significance of a variety of autoantibodies in patients with definite infective endocarditis. *J Clin Rheumatol.* 2012;18:67-70.
285. Ying CM, Yao DT, Ding HH, Yang CD. Infective endocarditis with antineutrophil cytoplasmic antibody: report of 13 cases and literature review. *PLoS One.* 2014;9:e89777.
286. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e394-8.
287. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother.* 2010;16:260-5.
288. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, Perelman M, Maor E, Sidi Y. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis coinfection. *Am J Med.* 2014;127:669.e9-669.e15.
289. Ojeda J, Lopez-Lopez L, Gonzalez A, Vila LM. Infective endocarditis initially presenting with a dermatomyositis-like syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014 Jan 10;2014 pii:bcr2013200865. DOI: 10.1136/bcr-2013-200865.
290. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol.* 2010;17:516-9.
291. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, Mazzali C, Orlando G, Rizzardini G, Cicardi M, Raimondi F, Tocalli L, Cialfi A, Vanelli P, Galli M, Antoni C, Antinori S. Profile of infective endocarditis observed from 2. *BMC Infect Dis.* 2013;13:545.
292. Le V, Gill S. Serious complications after infective endocarditis. *Dan Med Bull.* 2010;57:A4192.
293. Tamura K, Arai H, Yoshizaki T. Long-term outcome of active infective endocarditis with renal insufficiency in cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18:216-21.
294. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol.* 1998;49:96-101.
295. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Little WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1782-7.
296. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extracardiac complications of infective endocarditis. *Eur Radiol.* 2008;18:2433-45.
297. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, Vrtovsnik F, Klein I, lung B, Duval X. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1672-7.
298. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:734-44.
299. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, Hughes GC, Glower DD, Gammie JS, Smith PK. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:98-106.
300. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, Della Ratta EE, Nappi G, Della CA. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:307571.
301. Wang J, Liu H, Sun J, Xue H, Xie L, Yu S, Liang C, Han X, Guan Z, Wei L, Yuan C, Zhao X, Chen H. Varying correlation between 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and dynamic contrast-enhanced MRI in carotid atherosclerosis: implications for plaque inflammation. *Stroke.* 2014;45:1842-5.
302. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:592-9.
303. de Kerchove L, Price J, Tamer S, Glineur D, Momeni M, Noirhomme P, El Khoury G. Extending the scope of mitral valve repair in active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(Suppl):S91-5.
304. Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, Englberger L, Konig T, Schonhoff F, Reineke D, Roost-Krahenbuhl E, Schmidli J, Czerny M, Carrel TP. Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1204-10.
305. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and longterm survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;14:156-64.
306. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpenter A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:706-11.

307. Shang E, Forrest GN, Chizmar T, Chim J, Brown JM, Zhan M, Zoarski GH, Griffith BP, Gammie JS. Mitral valve infective endocarditis: benefit of early operation and aggressive use of repair. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1728–33.
308. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:43–8.
309. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, Cabrol C, Gandjbakhch I. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 1995;16(Suppl B):99–102.
310. Vistarini N, d'Alessandro C, Aubert S, Jault F, Acar C, Pavie A, Gandjbakhch I. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis.* 2007;16:611–6.
311. Ali M, Iung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:529–34.
312. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F, Hamoud A, Katan K, Sabbagh N, Koudsi A, Kabbani L, Hamed G. Analysis of 92 mitral pulmonary autograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:902–8.
313. David TE. Aortic valve repair for active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:127–8.
314. Mayer K, Aicher D, Feldner S, Kunihara T, Schafers HJ. Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:122–7.
315. Lopes S, Calvinho P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:126–30.
316. Musci M, Weng Y, Hubler M, Amiri A, Pasic M, Kosky S, Stein J, Siniawski H, Hetzer R. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:665–73.
317. Klieverik LM, Yacoub MH, Edwards S, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Kappetein AP, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Surgical treatment of active native aortic valve endocarditis with allografts and mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1814–21.
318. Avierinos JF, Thuny F, Chalvignac V, Giorgi R, Tafanelli L, Casalta JP, Raoult D, Mesana T, Collart F, Metras D, Habib G, Riberi A. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1935–42.
319. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:851–9.
320. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninet J, Raisky O. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:243–5.
321. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, Doisy V, Shaaban G. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1450–2.
322. Schmidtko C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:36–9.
323. Aymami M, Revest M, Piau C, Chabanne C, Le Gall F, Lelong B, Verhoeve JP, Michelet C, Tattevin P, Flecher E. Heart transplantation as salvage treatment of intractable infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:371.e1–371.e4.
324. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Leport C, Hall RJ, Vahanian A. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J.* 26:2463–71.
325. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:144–9.
326. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis.* 2008;8:49.
327. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixem M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1213–7.
328. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Gonzalez-Alujas MT, Planes AM, Galinanes M, Pahissa A. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E522–30.
329. Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PLoS One.* 2013;8:e67519.
330. Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1407–12.
331. Fedork LM, Jamieson WR, Ling H, MacNab JS, Germann E, Karim SS, Lichtenstein SV. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:326–33.
332. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, Wray D, Gordon D, Delahaye F, Edathodou J, Miro JM, Fernandez-Hidalgo N, Nacinovich FM, Shahid R, Woods CW, Joyce MJ, Sexton DJ, Chu VH. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:566–75.
333. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano RJ Jr, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:30–5.
334. Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart.* 2006;92:1457–62.
335. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:650–9.
336. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg.* 2002;74:S1781–5.
337. Chambers JB, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Grothier L, Arden C, Wilson J, Campbell B, Sandoe J, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Otto C. Specialist valve clinics: recommendations from the British Heart Valve Society working group on improving quality in the delivery of care for patients with heart valve disease. *Heart.* 2013;99:1714–6.
338. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1996;335:407–16.
339. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004;363:139–49.
340. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzi M, Nabere C, Logar M, Tattevin P, Larussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabe J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007;297:1354–61.
341. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50:274–81.
342. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rollan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007;28:760–5.
343. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart.* 2001;85:590–3.
344. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1151–8.
345. Amat-Santos JJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema A, Gutierrez-Ibanez E, Munoz-Garcia A, Pan M, Webb JG, Herrmann H, Kodali S, Nombela-Franco L, Tamburino C, Jilaihawi H, Masson JB, Sandoli dB, Ferreira MC, Correa LV, Mangione JA, Jung B, Durand E, Vahanian A, Tuzcu M, Hayek SS, Angulo-Llanos R, Gomez-Doblas JJ, Castillo JC, Dvir D, Leon MB, Garcia E, Cobella J, Vilacosta I, Barbanti M, Makkar R, Barbosa RH, Urena M, Dumont E, Pibarot P, Lopez J, San Roman A, Rodes-Cabau J. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation.* 2015;131:1566–74.
346. Pericas JM, Llopis J, Cervera C, Sacanella E, Falces C, Andrea R, Garcia de la Maria C, Ninot S, Vidal B, Almela M, Pare JC, Sabate M, Moreno A, Marco F, Mestres CA, Miro JM. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: Clinical characteristics and outcome of a new entity. *J Infect.* 2015;70:565–76.
347. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med.* 1994;96:200–9.
348. Lamas CC, Ekyun SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis.* 1997;25:713–9.
349. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med.* 2000;160:1185–91.
350. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, Pahissa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis.* 1997;24:381–6.
351. Akouwua EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart.* 2003;89:269–72.
352. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1302–9.
353. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest.* 1995;108:688–94.
354. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM III. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1388–92.
355. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med.* 2006;119:147–54.
356. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J.* 2005;150:1086–91.
357. Truninger K, Attenhoferjost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart.* 1999;82:714–20.
358. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2008;101:1174–8.
359. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM,

- Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:e523-e661.
360. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:674-9.
361. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1001-6.
362. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, Masoudi FA, Okum Ej, Wilson WR, Beerman LB, Bolger AF, Estes NA III, Gewitz M, Newburger JW, Schron EB, Taubert KA. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:458-77.
363. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallash TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Falace DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation.* 2003;108:2015-31.
364. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007;167:669-75.
365. Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J.* 2013;34:229-36.
366. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1851-9.
367. Klug D, Balde M, Pavlin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation.* 2007;116:1349-55.
368. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner SM, Baddour LM. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:166-73.
369. Bloom H, Heeke B, Leon A, Mera F, Delurgio D, Beshai J, Langberg J. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:142-5.
370. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, van der Bom JG, Bernards A, van de Velde ET, Bootsma M, Zeppenfeld K, Jukema JW, Borleffs JW, Schalij MJ, van Erven L. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart.* 2009;95:715-20.
371. Johansen J, Nielsen J, Arnsbo P, Moller M, Pedersen A, Mortensen P. Higher incidence of pacemaker infection after replacement than after implantation: experiences from 36,076 consecutive patients. 2006. p. 102-3.
372. Gould PA, Krahn AD. Complications associated with implantable cardioverter-defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA.* 2006;295:1907-11.
373. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaaz K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation.* 1998;97:1796-801.
374. Al Khatib SM, Lucas FL, Jollis JG, Malenko DJ, Wennberg DE. The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1536-40.
375. Villamil CI, Rodriguez FM, Van den Eynde CA, Jose V, Canedo RC. Permanent transvenous pacemaker infections: An analysis of 59 cases. *Eur J Intern Med.* 2007;18:484-8.
376. Bongiorni MG, Tascini C, Tagliaferri E, Di Cori A, Soldati E, Leonildi A, Zucchelli G, Ciullo I, Menichetti F. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace.* 2012;14:1334-9.
377. Tarakji KG, Chan Ej, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, Fraser TG, Kim A, Gordon SM, Wilkoff BL. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm.* 2010;7:1043-7.
378. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:2231-7.
379. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *Am Heart J.* 2004;147:536-9.
380. Del Rio A, Anguera I, Miro JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, Mestres CA. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest.* 2003;124:1451-9.
381. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, Bors V, Pavie A, Piette JC, Gandjbakhch I. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 1998;82:480-4.
382. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Gouillard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation.* 1997;95:2098-107.
383. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, Rollan MJ, Martinez EL. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation.* 1994;89:2684-7.
384. Victor F, de Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavlin D, Mabo P, Daubert C. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart.* 1999;81:82-7.
385. Golzio PG, Fanelli AL, Vinci M, Pelissero E, Morello M, Grossi MW, Gaita F. Lead vegetations in patients with local and systemic cardiac device infections: prevalence, risk factors, and therapeutic effects. *Europace.* 2013;15:89-100.
386. Bongiorni MG, Di Cori A, Soldati E, Zucchelli G, Arena G, Segreti L, De Lucia R, Marzilli M. Intracardiac echocardiography in patients with pacing and defibrillating leads: a feasibility study. *Echocardiography.* 2008;25:632-8.
387. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, Marinaccio L, Di Monaco A, Perna F, Bencardino G, Casella M, Di Biase L, Santangeli P, Palmieri R, Lauria C, Al Mohani G, Di Clemente F, Tondo C, Pennestri F, Ierardi C, Rebuzzi AG, Crea F, Bellocchi F, Natale A, Dello RA. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1398-405.
388. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, Seward JB, Tajik AJ. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:1027-8.
389. Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, Zucchelli G, Doria R, Menichetti F, Bongiorni MG, Lazzeri E, Mariani G. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:1075-86.
390. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, Whinnett Z, Barandon L, Lafitte S, Ritter P, Papaoianou G, Clementy J, Jais P, Bordenave L, Haissaguerre M, Bordachar P. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm.* 2011;8:1478-81.
391. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Jenkins SM, Baddour LM. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:46-53.
392. Jan E, Camou F, Texier-Maugein J, Whinnett Z, Caubet O, Ploux S, Pellegrin JL, Ritter P, Metayer PL, Roudaut R, Haissaguerre M, Bordachar P. Microbiologic characteristics and in vitro susceptibility to antimicrobials in a large population of patients with cardiovascular implantable electronic device infection. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:375-81.
393. Tumbarello M, Pelargonio G, Trecarichi EM, Narducci ML, Fiori B, Bellocchi F, Spanu T. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis caused by staphylococcal small-colony variants. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1516-7.
394. Tascini C, Bongiorni MG, Di Cori A, Di Paolo A, Polidori M, Tagliaferri E, Fondelli S, Soldati E, Ciullo I, Leonildi A, Danesi R, Coluccia G, Menichetti F. Cardiovascular implantable electronic device endocarditis treated with daptomycin with or without transvenous removal. *Heart Lung.* 2012;41:e24-e30.
395. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, Agrusta F, Caprioli R, Albisinni R, Ragone E, Utili R. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2012;54:347-54.
396. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorni MG, Carrillo RG, Crossley GH III, Epstein LM, Friedman RA, Kennergren CE, Mitkowski P, Schaer RH, Wazni OM. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm.* 2009;6:1085-104.
397. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, Bara C, Oswald H, Klein G, Bisdas T, Haverich A. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142: 1482-90.
398. Grammes JA, Schulze CM, Al Bataineh M, Yesenosky GA, Saari CS, Vrabel MJ, Horowicz J, Chowdhury M, Fontaine JM, Kutalek SP. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:886-94.
399. Maytin M, Jones SO, Epstein LM. Long-term mortality after transvenous lead extraction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:252-7.
400. Di Cori A, Bongiorni MG, Zucchelli G, Segreti L, Viani S, Paperini L, Soldati E. Transvenous extraction performance of expanded polytetrafluoroethylene covered ICD leads in comparison to traditional ICD leads in humans. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:1376-81.
401. Di Cori A, Bongiorni MG, Zucchelli G, Segreti L, Viani S, De Lucia R, Paperini L, Soldati E. Large, single-center experience in transvenous coronary sinus lead extraction: procedural outcomes and predictors for mechanical dilatation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:215-22.
402. Maytin M, Carrillo RG, Baltodano P, Schaer RH, Bongiorni MG, Di Cori A, Curnis A, Cooper JM, Kennergren C, Epstein LM. Multicenter experience with transvenous lead extraction of active fixation coronary sinus leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:641-7.
403. Deharo JC, Bongiorni MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I, Golzio PG, Hansky B, Kennergren C, Manolis AS, Mitkowski P, Platou ES. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace.* 2012;14:124-34.
404. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J.* 2003;146:339-44.
405. Ruttmann E, Hangler HB, Kilo J, Hofer D, Muller LC, Hintringer F, Muller S, Laufer G, Antretter H. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in

- large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:231–6.
406. Gaynor SL, Zierer A, Lawton JS, Gleva MJ, Damiano RJ Jr, Moon MR. Laser assistance for extraction of chronically implanted endocardial leads: infectious versus noninfectious indications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:1352–8.
407. Braun MU, Rauwolf T, Bock M, Kappert U, Boscheri A, Schnabel A, Strasser RH. Percutaneous lead implantation connected to an external device in stimulation-independent patients with systemic infection—a prospective and controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:875–9.
408. Kornberger A, Schmid E, Kalender G, Stock UA, Doernberger V, Khalil M, Lisy M. Bridge to recovery or permanent system implantation: an eight-year single-center experience in transvenous semipermanent pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:1096–103.
409. Kawata H, Pretorius V, Phan H, Mulpuru S, Gadiyaram V, Patel J, Steltzner D, Krummen D, Feld G, Birgersdotter-Green U. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace*. 2013;15:1287–91.
410. Pechá S, Aydin MA, Yıldırım Y, Sill B, Reiter B, Wilke I, Reichenspurner H, Treede H. Transcutaneous lead implantation connected to an externalized pacemaker in patients with implantable cardiac defibrillator/pacemaker infection and pacemaker dependency. *Europace*. 2013;15:1205–9.
411. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Regnier B, Gibert C, Wolff M. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med*. 2004;30:2046–52.
412. Sonneville R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, Lavoue S, Kouatchet A, Pajot O, Mekontso DA, Tonnelier JM, Bollaert PE, Frat JP, Naveliou JC, Hyvernat H, Hssain AA, Tabah A, Trouillet JL, Wolff M. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2011;39:1474–81.
413. Fernandez Guerrero ML, Alvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:152–64.
414. Saydain G, Singh J, Dalal B, Yoo W, Levine DP. Outcome of patients with injection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit. *J Crit Care*. 2010;25:248–53.
415. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23:643–64.
416. Karth G, Koreny M, Binder T, Knapp S, Zauner C, Valentini A, Honninger R, Heinz G, Siostrzonek P. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care*. 2002;6:149–54.
417. Glockner A, Cornely OA. [Invasive candidiasis in non-neutropenic adults: guideline-based management in the intensive care unit]. *Anaesthetist*. 2013;62:1003–9.
418. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhardt K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–228.
419. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:374–9.
420. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis*. 2002;185:1761–6.
421. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:426–32.
422. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1200–3.
423. Miro JM, Del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin*. 2003;21:167–84.
424. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, Azeredo J, Oliveira R. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2905–10.
425. Carozza A, De Santo LS, Romano G, Della CA, Ursomando F, Scardone M, Caianiello G, Cotrufo M. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. *J Heart Valve Dis*. 2006;15:125–31.
426. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med*. 1992;117:560–6.
427. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart*. 2003;89:577–81.
428. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, Seitelberger R. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1943–8.
429. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand M, Rankin JS, Williams ML, O'Brien SM, Gammie JS. Current outcomes for tricuspid valve infective endocarditis surgery in North America. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:1374–81.
430. San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J, Revilla A, Arnold R, Sevilla T, Rollan MJ. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:807–14.
431. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindeguy L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1226–30.
432. Winslow T, Foster E, Adams JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1992;5:206–10.
433. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and triplepenamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis*. 1985;151:209–16.
434. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Quereda C, Jimenez-Mena M, Moreno S. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J*. 2005;150:1099–106.
435. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, de la Bellacasa JP, Soriano E. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1992;15:910–23.
436. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, Del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahissa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:969–74.
437. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrera A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:525–8.
438. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis*. 1996;22:40–5.
439. Al Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014;14:140.
440. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2398–402.
441. Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, Leivaditis V, Gogos CA. Rightsided infective endocarditis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:470–9.
442. Moller JH, Anderson RC. 1,000 consecutive children with a cardiac malformation with 26- to 37-year follow-up. *Am J Cardiol*. 1992;70:661–7.
443. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart*. 2005;91:795–800.
444. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Veen G, Stappers JL, Grobbee DE, Mulder BJ. Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart J*. 2011;32:1926–34.
445. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Pilote L, Therrien J, Marelli AJ. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation*. 2013;128:1412–9.
446. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl B):2–6.
447. De Gevigney G, Pop C, Delahaye JP. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl B):7–14.
448. Roder BL, Wandall DA, Esperen F, Frimodt-Møller N, Skinhøj P, Rosdahl VT. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med*. 1997;102:379–86.
449. Baek JE, Park SJ, Woo SB, Choi JY, Jung JW, Kim NK. Changes in patient characteristics of infective endocarditis with congenital heart disease: 25 years experience in a single institution. *Korean Circ J*. 2014;44:37–41.
450. Webb R, Voss L, Roberts S, Hornung T, Rumball E, Lennon D. Infective endocarditis in New Zealand children 1994–2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:437–42.
451. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92:1490–5.
452. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J*. 1998;19:166–73.
453. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1066–71.
454. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:114–8.
455. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e143–e263.
456. Moons P, De Volder E, Budts W, De Geest S, Elen J, Waeytens K, Gewillig M. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease,

- treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart*. 2001;86:74–80.
457. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation*. 1993;87:I121–6.
458. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J*. 1997;18:503–6.
459. Foley M. Cardiac disease. In: Dildy G, Belfort M, Saade G, Phelan J, Hankins G, Clark S, eds. *Critical care obstetrics*, 4th ed. Oxford: Blackwell, 2004. p. 252–74.
460. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J*. 2003;96:1156–7.
461. Roos-Hesselink JW, Ruyt TP, Stein JI, Thilen U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:657–65.
462. Morisset M, Viart P, Tecco L, Wauthy P, Michiels S, Dessy H, Malekzadeh MS, Verbeet T, Castro RJ. Does congenital heart disease severely jeopardise family life and pregnancies? Obstetrical history of women with congenital heart disease in a single tertiary centre. *Cardiol Young*. 2013;23:41–6.
463. Aggarwal N, Suri V, Kaur H, Chopra S, Rohila M, Vijayvergiya R. Retrospective analysis of outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: singlecentre experience from North India. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49:376–81.
464. Mazibuko B, Ramnarain H, Moodley J. An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa: a five-year experience. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23:216–21.
465. Ong E, Mechtauff L, Bernard E, Cho TH, Diallo LL, Nighoghossian N, Derex L. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol*. 2013;260:1339–42.
466. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 1999;159:473–5.
467. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:151–7.
468. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation*. 1999;99:2791–7.
469. Habib A, Irfan M, Baddour LM, Le KY, Anavekar NS, Lohse CM, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Sohail MR. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace*. 2013;15:227–35.
470. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson T, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:37–41.
471. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. The relationship between cerebrovascular complications and previously established use of antiplatelet therapy in left-sided infective endocarditis. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:899–904.
472. Silbiger JJ. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2009;18:159–66.
473. Zamorano J, Sanz J, Almeria C, Rodrigo JL, Samedí M, Herrera D, Aubele A, Mataix L, Serra V, Moreno R, Sanchez-Harguindei L. Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. *J Heart Valve Dis*. 2003;12:256–60.
474. Mazokopakis EE, Syros PK, Starakis IK. Nonbacterial thrombotic endocarditis (marantic endocarditis) in cancer patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:84–6.
475. Dutta T, Karas MG, Segal AZ, Kizer JR. Yield of transesophageal echocardiography for nonbacterial thrombotic endocarditis and other cardiac sources of embolism in cancer patients with cerebral ischemia. *Am J Cardiol*. 2006;97:894–8.
476. Zamorano J, De Isla LP, Moura L, Almeria C, Rodrigo JL, Aubele A, Macaya C. Impact of echocardiography in the short- and long-term prognosis of patients with infective endocarditis and negative blood cultures. *J Heart Valve Dis*. 2004;13:997–1004.
477. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384:1878–88.
478. Giles I, Khamashita M, D'Cruz D, Cohen H. A new dawn of anticoagulation for patients with antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 2012;21:1263–5.
479. Thomesen RW, Farkas DK, Friis S, Svaerke C, Ording AG, Norgaard M, Sorensen HT. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med*. 2013;126:58–67.
480. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour. *Colorectal Dis*. 2010;12:164–71.
481. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;53:870–8.
482. Ferrari A, Botrugno I, Bombelli E, Dominioni T, Cavazzi E, Dionigi P. Colonoscopy is mandatory after *Streptococcus bovis* endocarditis: a lesson still not learned. Case report. *World J Surg Oncol*. 2008;6:49.
483. Darjee R, Gibb AP. Serological investigation into the association between *Streptococcus bovis* and colonic cancer. *J Clin Pathol*. 1993;46:1116–9.