

ARTÍCULO ESPECIAL



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

Versión corregida el 3/10/2013

Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión 2009)

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Endocarditis Infecciosa

En colaboración con la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y la International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Gilbert Habib (Coordinador) (Francia)*, Bruno Hoen (Francia), Pilar Tornos (España), Franck Thuny (Francia), Bernard Prendergast (Reino Unido), Isidre Vilacosta (España), Philippe Moreillon (Suiza), Manuel de Jesus Antunes (Portugal), Ulf Thilen (Suecia), John Lekakis (Grecia), Maria Lengyel (Hungria), Ludwig Müller (Austria), Christoph K. Naber (Alemania), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Anton Moritz (Alemania) y José Luis Zamorano (España)

Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (CPG): Alec Vahanian (Coordinador) (Francia), Angelo Auricchio (Suiza), Jeroen Bax (Países Bajos), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Richard Hobbs (Reino Unido), Peter Kearney (Irlanda), Theresa McDonagh (Reino Unido), Keith McGregor (Francia), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Zeljko Reiner (Croacia), Udo Sechtem (Alemania), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polonia), Panos Vardas (Grecia) y Petr Widimsky (República Checa)

Revisores del documento: Alec Vahanian (Coordinador de revisión) (Francia), Río Aguilar (España), Maria Grazia Bongiorno (Italia), Michael Borger (Alemania), Eric Butchart (Reino Unido), Nicolas Danchin (Francia), Francois Delahaye (Francia), Raimund Erbel (Alemania), Damian Franzen (Alemania), Kate Gould (Reino Unido), Roger Hall (Reino Unido), Christian Hassager (Dinamarca), Keld Kjeldsen (Dinamarca), Richard McManus (Reino Unido), José M. Miró (España), Ales Mokracek (República Checa), Raphael Rosenhek (Austria), José A. San Román Calvar (España), Petar Seferovic (Serbia), Christine Selton-Suty (Francia), Miguel Sousa Uva (Portugal), Rita Trincherio (Italia) y Guy van Camp (Bélgica)

Los formularios de autorización de todos los autores y revisores se encuentran en la página web de la ESC www.escardio.org

ÍNDICE DE CONTENIDOS

A. Preámbulo.....	3	Tipos de endocarditis infecciosa	5
B. Justificación/alcance del problema	4	Microbiología	5
C. Epidemiología	4	D. Patofisiología	7
Una epidemiología cambiante	4	E. Medidas preventivas.....	8
Incidencia de la endocarditis infecciosa	5	Evidencias que justificaban el uso de profilaxis para la endocarditis infecciosa en recomendaciones previas de la ESC	8

*Correspondencia: Gilbert Habib.
Service de Cardiologie. CHU La Timone.
Bd. Jean Moulin. 13005 Marseille. Francia.
Correo electrónico: gilbert.habib@free.fr

El contenido de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha sido publicado para uso exclusivamente personal y educacional. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción en ningún formato de las Guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a Oxford University Press, la empresa editorial de *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para gestionar estos permisos.

Responsabilidad: Las Guías de Práctica Clínica recogen la opinión de la ESC y se han elaborado tras una consideración minuciosa de las evidencias disponibles en el momento en que fueron escritas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, las Guías de Práctica Clínica no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con su tutor o representante legal. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

©The European Society of Cardiology 2009. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de permisos, diríjase por correo electrónico a: journals.permissions@oxfordjournals.org

Los comentarios-annotaciones (*) incluidos en esta traducción de la guía han sido realizados por la Dra. Pilar Tornos (Barcelona, España).

Razones que justifican la revisión de las Guías anteriores de la ESC	8	Recurrencias: recaídas y reinfecciones	35
Principios de la nueva Guía de Práctica Clínica de la ESC	9	Insuficiencia cardíaca y necesidad de cirugía	35
Limitaciones y consecuencias de la nueva Guía de Práctica Clínica de la ESC	11	Mortalidad a largo plazo	35
F. Diagnóstico	12	Seguimiento	36
Características clínicas	12	L. Situaciones específicas	36
Ecocardiografía	12	Parte 1. Endocarditis sobre válvula protésica	36
Diagnóstico microbiológico	15	Parte 2. Endocarditis infecciosa sobre marcapasos y desfibriladores implantables	37
Criterios diagnósticos y sus limitaciones	17	Parte 3. Endocarditis infecciosa derecha	40
G. Valoración pronóstica en el momento del ingreso	18	Parte 4. Endocarditis infecciosa en enfermedades cardíacas congénitas	42
H. Terapia antimicrobiana: principios y métodos	18	Parte 5. Endocarditis infecciosa en ancianos	43
Principios generales	18	Parte 6. Endocarditis infecciosa en el embarazo	43
Estreptococos orales susceptibles a la penicilina y estreptococos del grupo D	20	M. Bibliografía	44
Estreptococos orales resistentes a la penicilina y estreptococos del grupo D	20		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , estreptococos beta hemolíticos (grupos A, B, C y G)	20		
Estreptococos nutricionalmente variables	21		
<i>Staphylococcus aureus</i> y estafilococos coagulasa negativos	21		
Estafilococos resistentes a la meticilina y resistentes a la vancomicina	21		
<i>Enterococcus spp.</i>	21		
Bacterias gramnegativas	24		
Endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo	24		
Hongos	24		
Terapia empírica	24		
Terapia antibiótica parenteral para la endocarditis infecciosa en pacientes ambulatorios	24		
I. Complicaciones e indicaciones para la cirugía en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda	25		
Parte 1. Indicaciones	25		
Insuficiencia cardíaca	25		
Infección incontrolada	28		
Prevención de la embolia sistémica	29		
Parte 2. Principios, métodos y resultados inmediatos de la cirugía	30		
Manejo preoperatorio y perioperatorio	30		
Enfoque y técnicas quirúrgicas	31		
Mortalidad operatoria, morbilidad y complicaciones postoperatorias	31		
J. Otras complicaciones de la endocarditis infecciosa	32		
Parte 1. Complicaciones neurológicas, terapia antitrombótica	32		
Parte 2. Otras complicaciones (aneurismas infecciosos, insuficiencia renal aguda, complicaciones reumáticas, abscesos esplénicos, miocarditis, pericarditis)	33		
K. Resultado después del alta y pronóstico a largo plazo	35		

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADVP: adicto a drogas por vía parenteral.
 AI: aneurisma infeccioso.
 CBM: concentración bactericida mínima.
 CC: cardiopatía congénita.
 CIE: colaboración internacional sobre endocarditis.
 CIM: concentración inhibidora mínima.
 DC: dispositivo cardíaco.
 DCI: desfibrilador cardioversor implantable.
 ECN: estafilococo coagulasa negativo.
 EI: endocarditis infecciosa.
 EICN: endocarditis infecciosa de cultivo negativo.
 EIDC: endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardíaco.
 ELISA: enzimo inmunoanálisis.
 ETE: ecocardiografía transesofágica.
 ETNB: endocarditis trombotica no bacteriana.
 ETT: ecocardiografía transtorácica.
 EVN: endocarditis sobre válvula nativa.
 EVP: endocarditis sobre válvula protésica.
 ILD: infección local de dispositivo.
 MPP: marcapasos permanente.
 MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
 MSSA: *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina.
 OPAT: terapia antibiótica parenteral en pacientes ambulatorios.
 PBP: proteína plasmática.
 PET: tomografía por emisión de positrones.
 PMP: proteína microbicida plaquetaria.
 RCP: reacción en cadena de la polimerasa.
 RORM: representación óptica por resonancia magnética.
 TC: tomografía computarizada.

A. PREÁMBULO (*)

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar toda la evidencia relevante 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 determinada enfermedad, no sólo teniendo en cuenta el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concretos. Las guías de práctica clínica no sustituyen a los libros de texto. Las implicaciones legales de las guías médicas se han presentado en la primera página.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras organizaciones y sociedades relacionadas han elaborado un gran número de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos. Debido al impacto de las guías en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para la elaboración de estas guías, de manera que todas las decisiones se presenten de forma clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y edición de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos se pueden encontrar en la sección de guías de la página *web* de la ESC (www.escardio.org).

De forma resumida, se designa a una serie de expertos sobre el tema para que realicen una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el manejo y la prevención de una determinada enfermedad.

No se tienen en cuenta los resultados de ensayos clínicos no publicados. Se realiza una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando hay datos disponibles, se incluyen también estimaciones de los resultados de

salud esperados para poblaciones más grandes. Se valora 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 expertos de los Comités de Redacción deben declarar por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas se conservan en los archivos de la Casa Europea del Corazón, la sede central de la ESC. Si durante el periodo de redacción se produce una modificación en las relaciones que se pueda considerar conflicto de intereses, debe notificarse a la ESC. El informe del Grupo de Trabajo se financia en su totalidad por la ESC y se desarrolla sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la Guías de Práctica Clínica (CPG) de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité también es responsable de la aprobación de estas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos y de sus comunicados. Una vez finalizado el documento y aprobado por todos los expertos que forman parte del Grupo de Trabajo, se envía a especialistas externos para su revisión. El CPG revisa y finalmente aprueba el documento, que posteriormente se publica.

Después de su publicación, es primordial que se produzca una difusión del mensaje. Para ello, resulta de ayuda la publicación de versiones de bolsillo o versiones que puedan ser descargadas a PDA. Sin embargo, los sondeos han demostrado que los usuarios a los que van dirigidas estas guías a menudo no conocen su existencia o simplemente no las ponen en práctica. Por lo tanto, son necesarios los programas de implementación para las nuevas guías, que forman parte importante de la diseminación del conocimiento. La ESC organiza reuniones dirigidas a sus Sociedades Nacionales y a los líderes de opinión en Europa. También se pueden llevar a cabo reuniones para la implementación nacional de estas recomendaciones, una vez que las guías han recibido el respaldo de las sociedades miembro de la ESC y se han traducido al idioma nacional. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven influidos favorablemente por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

En conjunto, la función de las Guías de Práctica Clínica o los Documentos de Consenso de Expertos no es solamente la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de instrumentos educativos y programas de implementa-

(*) La nueva Guía Europea sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis supone un importante avance con respecto a las Guías Españolas de Endocarditis¹. La endocarditis es una enfermedad en cambio constante y en los últimos años el espectro microbiológico ha variado. Cada vez es mayor el número de casos de adquisición nosocomial o en relación con procedimientos médicos o quirúrgicos y aumentan las endocarditis sobre prótesis y sobre marcapasos y desfibriladores. Es interesante la tabla 3, en la que se aporta una serie de definiciones y la clasificación de los distintos tipos de endocarditis que vemos actualmente. Esta nueva guía hace un esfuerzo importante para proporcionar recomendaciones sencillas, con la intención de ser útiles a los médicos que tratan a pacientes con endocarditis y ayudarles en el momento de tomar decisiones. Dado que casi no hay ensayos clínicos sobre la enfermedad, los niveles de evidencia se basan en estudios observacionales. Por lo tanto, es importante señalar que las indicaciones y recomendaciones se han obtenido por consenso entre los expertos que han participado en la redacción de la guía y no en evidencias científicas consolidadas.

¹Vallés F, Anguita M, Escribano MP, Pérez Casar F, Pousibet H, Tornos P, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1384-96.

TABLA 1. Grados de recomendación

Grados de Recomendación	Definición
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo
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
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

TABLA 2. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos con distribución aleatoria o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico con distribución aleatoria o de grandes estudios sin distribución aleatoria
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, práctica habitual

ción para las recomendaciones. El círculo entre la investigación clínica, la redacción de las guías y su implementación en la práctica clínica sólo puede completarse si se organizan sondeos y registros para verificar que la práctica clínica actual se hace de acuerdo con lo recomendado en las guías. Este tipo de sondeos y registros también posibilita la evaluación del impacto que la implementación estricta de sus recomendaciones tiene en el resultado clínico de los pacientes. Las guías de práctica clínica y las recomendaciones deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto lo debe tomar el médico responsable de su cuidado.

B. JUSTIFICACIÓN/ALCANCE DEL PROBLEMA

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad rara al menos por tres motivos.

Primero, ni la incidencia ni la mortalidad de la enfermedad han disminuido en los últimos 30 años¹. A pesar de los importantes avances conseguidos tanto en el diagnóstico como en los procedimientos terapéuticos, esta enfermedad aún acarrea mal pronóstico y elevada mortalidad.

En segundo lugar, la EI no es una enfermedad uniforme, sino que está presente en una diversidad de formas que varían según la manifestación clínica inicial, la cardiopatía subyacente (si la hay), el microorganismo implicado, la presencia o ausencia de complicaciones y las características subyacentes del paciente. Por esta razón, la EI requiere un planteamiento común, con la participación de médicos de atención primaria, cardiólogos, cirujanos, microbiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y frecuentemente de otros también, como neurólogos, neurocirujanos, radiólogos y patólogos².

Finalmente, las guías de práctica clínica a menudo se basan en la opinión de expertos debido a la

baja incidencia de esta enfermedad, la ausencia de ensayos aleatorizados y el escaso número de metaanálisis^{3,4}.

Varias son las razones que justifican la decisión de la ESC de actualizar la guía de práctica clínica publicada en 2004³. Sin duda, la EI es una enfermedad cambiante, con variaciones en su perfil microbiológico, una mayor incidencia de casos relacionados con la asistencia sanitaria, en los pacientes de la tercera edad y en pacientes con dispositivos cardíacos o prótesis. En cambio, los casos relacionados con enfermedad reumática son ahora menos frecuentes en los países industrializados. Además, en los últimos años se han publicado varias guías de práctica clínica nacionales e internacionales o amplias revisiones³⁻¹³. Por desgracia, sus conclusiones no son uniformes, especialmente en el campo de la profilaxis, donde se han formulado recomendaciones contradictorias^{3,4,6,8-13}. Obviamente, el objetivo para los próximos años será el intento de armonizar estas recomendaciones.

El principal objetivo del actual Grupo de Trabajo fue ofrecer recomendaciones claras y simples para ayudar a los profesionales de la asistencia médica en la toma de decisiones clínicas. Estas recomendaciones se obtuvieron por un consenso de expertos tras la revisión concienzuda de la literatura disponible. Se empleó un sistema de tanteo basado en la evidencia y en una clasificación de la fuerza de las recomendaciones y los niveles de evidencia.

C. EPIDEMIOLOGÍA

Una epidemiología cambiante

El perfil epidemiológico de la EI ha cambiado considerablemente en los últimos años, especialmente en los países industrializados¹. La EI, que una vez fue una enfermedad que afectaba a los adultos jóvenes con enfermedades valvulares bien identificadas (en su mayoría reumáticas), ahora

afecta a pacientes mayores que más a menudo sufren EI como resultado de procedimientos relacionados con la asistencia sanitaria, tanto en pacientes sin enfermedad valvular previa¹⁴ como en los pacientes con válvulas protésicas¹⁵.

Un reciente análisis sistemático de 15 estudios basados en población general, que incluye 2.371 casos de EI de siete países desarrollados (Dinamarca, Francia, Italia, Países Bajos, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos) demostró una mayor incidencia de la EI asociada a válvula protésica, un aumento en los casos con prolapso de la válvula mitral subyacente y una reducción en aquellos con cardiopatía reumática subyacente¹⁶.

Han surgido nuevos factores predisponentes —válvulas protésicas, esclerosis degenerativa de una válvula, abuso de drogas intravenosas— asociadas a un mayor uso de procedimientos invasivos con riesgo de bacteriemia, lo que resulta en EI asociada a la asistencia sanitaria¹⁷. En un análisis en conjunto de 3.784 episodios de EI, se demostró que los estreptococos orales han bajado a un segundo lugar y han dejado a los estafilococos como causa principal de la EI¹. Sin embargo, este aparente cambio temporal de la EI causada en su mayoría por estreptococos por la causada en su mayoría por estafilococos puede deberse en parte al sesgo de reclutamiento/remisión en centros especializados, ya que esta tendencia no es evidente en los sondeos epidemiológicos de EI basados en población general¹⁸. En los países en vías de desarrollo, persisten las pautas clásicas. En Túnez, por ejemplo, la mayor parte de los casos de EI se desarrollan en pacientes con enfermedad reumática valvular, predominio de estreptococos y hasta el 50% pueden estar asociados a hemocultivos negativos¹⁹. En otros países de África, persistencia de una elevada carga de fiebre reumática, cardiopatías reumáticas de la válvula y la EI también se ha puesto de relieve²⁰.

Además, también se han demostrado significativas variaciones geográficas. El aumento más alto en el índice de EI por estafilococos se ha dado en Estados Unidos²¹, donde la hemodiálisis crónica, la diabetes mellitus y los dispositivos intravasculares son los tres factores principales asociados al desarrollo de endocarditis por *Staphylococcus aureus*^{21,22}. En otros países, el principal factor predisponente para la EI por *S. aureus* puede ser el abuso de drogas intravenosas²³.

Incidencia de la endocarditis infecciosa

La incidencia de la EI varía de un país a otro dentro de los 3-10 episodios/100.000 personas-años^{14,24-26}. Esto puede ser reflejo de las diferencias metodológicas entre los sondeos antes que de la verdadera variación. Hay que destacar que en estos

sondeos la incidencia de la EI fue muy baja en los pacientes jóvenes, pero aumentaba espectacularmente con la edad: el pico de incidencia fue de 14,5 episodios/100.000 personas-años en pacientes entre 70 y 80 años de edad. En todos los estudios epidemiológicos de la EI, la proporción varones:mujeres es $\geq 2:1$, aunque esta mayor proporción de varones no se comprende del todo. Es más, las pacientes pueden tener un pronóstico peor y someterse a cirugía valvular con menor frecuencia que sus homólogos varones²⁷.

Tipos de endocarditis infecciosa

Es necesario ver la EI como un conjunto de situaciones clínicas que a veces son muy diferentes unas de otras. En un intento de evitar la superposición, las siguientes cuatro categorías de EI deben separarse, según la ubicación de la infección y la presencia o ausencia de material extraño intracardiaco: EI sobre válvula nativa izquierda, EI sobre válvula protésica izquierda, EI derecha y EI relacionada con los dispositivos (ésta incluye la EI que se desarrolla sobre los cables de marcapasos o desfibriladores, esté afectada la válvula o no) (tabla 3). En relación al tipo de adquisición, se pueden identificar las siguientes situaciones: EI adquirida en la comunidad, EI asociada a la asistencia sanitaria (nosocomial y no nosocomial) y EI en los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).

Microbiología

Según los resultados microbiológicos, se proponen las siguientes categorías:

1. Endocarditis infecciosa con hemocultivos positivos

Ésta es la categoría más importante, pues representa un 85% de toda la EI. Los microorganismos causales suelen ser los estafilococos, los estreptococos y los enterococos²⁸.

a. Endocarditis infecciosa por estreptococos y enterococos. Los estreptococos orales (antiguamente *viridans*) forman un grupo variado de microorganismos que incluye especies como *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* y *Gemella morbillorum*. Los microorganismos de este grupo casi siempre son susceptibles a la penicilina G. Los miembros del grupo *S. milleri* o *S. anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*) deben distinguirse, ya que tienden a formar abscesos y causar infección diseminada por vía hemática, requiriendo a menudo mayor duración de la terapia antibiótica. Asimismo, los estreptococos nutricionalmente va-

TABLA 3. Clasificación y definiciones de la endocarditis infecciosa (EI)**El según la ubicación de la infección y la presencia o ausencia de material intracardiaco**

- El de válvula nativa izquierda
- El de válvula protésica izquierda (EVP)
 - EVP precoz: < 1 año tras la cirugía de la válvula
 - EVP tardía: > 1 año tras la cirugía de la válvula
- El derecha
- El relacionada con dispositivos (marcapasos permanente o desfibrilador cardioversor)

El según el modo de adquisición²²

- El asociada a la asistencia sanitaria
 - Nosocomial
 - La EI se desarrolla en un paciente hospitalizado más de 48 h antes de la aparición de signos o síntomas que encajan con la EI
 - No nosocomial
 - Los signos y/o síntomas de la EI comienzan antes de 48 h después del ingreso en un paciente con un contacto con la asistencia sanitaria definido como:
 1. Asistencia en casa o terapia intravenosa; hemodiálisis o quimioterapia intravenosa menos de 30 días antes de la aparición de la EI; o
 2. Hospitalizado en un servicio de cuidados agudos menos de 90 días antes de la aparición de la EI; o
 3. Residente en un geriátrico o en un servicio de cuidados a largo plazo
- El adquirida en la comunidad
 - Los signos y/o síntomas de la EI comienzan 48 h después del ingreso en un paciente que no cumple los criterios de una infección asociada a la asistencia sanitaria
- El asociada al uso de drogas
 - El en un usuario activo de inyecciones de droga sin fuente alternativa de inyección

El activa

- El con fiebre persistente y hemocultivos positivos o
- Morfología inflamatoria activa descubierta en la cirugía o
- El paciente aún se encuentra en terapia antibiótica o
- Evidencia histopatológica de EI activa

Recurrencia

- Recaída
 - La repetición de episodios de EI causada por el mismo microorganismo menos de 6 meses después del episodio inicial
- Reinfección
 - Infección con un microorganismo diferente
 - La repetición de episodios de EI causada por el mismo microorganismo más de 6 meses después del episodio inicial

riantes «defectuosos», recientemente reclasificados en otras especies (*Abiotrophia* y *Granulicatella*), también deberían distinguirse, ya que a menudo toleran la penicilina (concentración bactericida mínima [CBM] mucho mayor que la concentración inhibidora mínima [CIM]). Los estreptococos del grupo D forman el complejo *S. bovis/S. equinus*, que incluye las especies comensales del tracto intestinal humano y hasta hace poco se llamaban *Streptococcus bovis*. Suelen ser susceptibles a la penicilina G, al igual que los estreptococos orales. Entre los enterococos, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* y, en menor grado, *E. durans* son las tres especies que causan EI.

b. Endocarditis infecciosa por estafilococo. Tradicionalmente, la EI por estafilococo en válvula nativa se debe a *S. aureus*, que la mayor parte de las veces es susceptible a la oxacilina, al menos en la EI adquirida en la comunidad. En cambio, la EI por estafilococo en válvula protésica se debe con mayor

frecuencia al estafilococo coagulasa negativo (ECN) con resistencia a la oxacilina. Sin embargo, en un reciente estudio²² de 1.779 casos de EI reunidos prospectivamente en 16 países, *S. aureus* resultó ser la causa más frecuente no sólo en la EI, sino también en la EI sobre válvula protésica. A la inversa, el ECN también puede ser causa de EI sobre válvula nativa²⁹⁻³¹, sobre todo *S. lugdunensis*, que frecuentemente sigue un curso clínico agresivo.

2. Endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos debido a tratamiento antibiótico anterior

Esta situación surge en los pacientes que reciben antibióticos por fiebre inexplicada antes de haber realizado un hemocultivo y en quienes no se consideró el diagnóstico de EI; normalmente, el diagnóstico se considera al final a la vista de episodios febriles con recaídas después de haber abandonado los antibióticos. Los hemocultivos pueden ser nega-

tivos durante muchos días después del abandono de los antibióticos, y los organismos causales son más habitualmente estreptococos orales o ECN.

3. Endocarditis infecciosa frecuentemente asociada a hemocultivos negativos

Organismos exigentes, como los estreptococos nutricionalmente variantes, los bacilos gramnegativos exigentes del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*), *Brucella* y hongos, suelen ser la causa.

4. Endocarditis infecciosa asociada a hemocultivos constantemente negativos

La causan bacterias intracelulares como *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Clamidia* y, como se ha demostrado recientemente, *Tropheryma whipplei*, el agente de la enfermedad de Whipple³². En general, suponen hasta el 5% de toda la EI. El diagnóstico en estos casos depende de la prueba serológica, el cultivo celular y la amplificación del gen.

D. PATOFISIOLOGÍA

El endotelio valvular

El endotelio valvular normal es resistente a la colonización e infección por bacterias circulantes. Sin embargo, la alteración mecánica del endotelio resulta en la exposición de las proteínas de la matriz extracelular subyacente, la producción de factor tisular y la deposición de fibrina y plaquetas como un proceso de curación normal. Esta endocarditis trombotica no bacteriana (ETNB) facilita la adherencia bacteriana y la infección. El daño endotelial puede ser origen de las lesiones mecánicas causadas por flujo sanguíneo turbulento, electrodos o catéteres, inflamación, como en la carditis reumática, o cambios degenerativos en ancianos, que están asociados a inflamación, microúlceras y microtrombos. Las lesiones degenerativas de la válvula se detectan gracias a la ecocardiografía en hasta el 50% de los pacientes asintomáticos mayores de 60 años³³, y en una proporción similar de pacientes de la tercera edad con EI. Esto explica el mayor riesgo de EI en ancianos.

La inflamación endotelial sin lesiones valvulares también puede facilitar la EI. La inflamación local hace que las células endoteliales manifiesten integrinas de la familia β_1 (antígeno muy tardío). Las integrinas son proteínas transmembranales que pueden conectar determinantes extracelulares y ci-

toesqueletos celulares. Las integrinas de la familia β_1 unen la fibronectina circulante a la superficie endotelial, mientras *S. aureus* y algunos otros patógenos de la EI portan proteínas de unión a la fibronectina en su superficie. Por lo tanto, cuando las células endoteliales activadas unen la fibronectina, proporcionan una superficie adhesiva para la circulación de los estafilococos. Una vez adherente, *S. aureus* provoca su internalización activa dentro de las células del endotelio valvular, donde puede persistir y escapar a las defensas del huésped y a los antibióticos o multiplicarse y expandirse a diferentes órganos³⁴. De esta manera, hay al menos dos escenarios para la infección valvular primaria: uno en el que está involucrado el endotelio físicamente dañado y otro que ocurre en el endotelio físicamente no dañado, fomentando la EI por *S. aureus* y otros patógenos intracelulares potenciales.

Bacteriemia transitoria

El papel de la bacteriemia se ha estudiado en animales con ETNB inducida por catéter. Tanto la magnitud de la bacteriemia como la capacidad del patógeno de unirse a las válvulas dañadas son importantes³⁵. Hay que destacar que la bacteriemia no sólo ocurre después de los procedimientos invasivos, sino también como consecuencia de masticar y lavarse los dientes. Esta bacteriemia espontánea es de un grado bajo y de corta duración (1-100 ufc/ml de sangre y menos de 10 min), pero su elevada incidencia explica el motivo por el que la mayor parte de los casos de EI no se relacionan con procedimientos invasivos^{26,36}.

Patógenos microbianos y defensas del huésped

Los patógenos clásicos de la EI (*S. aureus*, *Streptococcus* spp. y *Enterococcus* spp.) comparten la capacidad de unirse a las válvulas dañadas, provocar actividad procoagulante local y alimentar a las vegetaciones infectadas en las que pueden sobrevivir³⁷. Están equipados con numerosos determinantes de superficie que median la adherencia a las moléculas de la matriz huésped presentes en las válvulas dañadas (p. ej., fibrinógeno, fibronectina, proteínas plaquetarias) y que originan la activación plaquetaria. Después de la colonización, las bacterias adherentes deben escapar de las defensas del huésped. Las bacterias grampositivas son resistentes al complemento. Sin embargo, pueden ser el objetivo de las proteínas microbicidas plaquetarias (PMP), que son producidas por las plaquetas activadas y eliminan a los microbios alterando su membrana plasmática. Las bacterias recuperadas de pacientes con EI son sistemáticamente resistentes a la

muerte inducida de las PMP, mientras que las bacterias similares recuperadas de pacientes con otros tipos de infección son susceptibles³⁸. De este modo, escapar a la muerte inducida de las PMP es una característica típica de los patógenos que causan EI.

E. MEDIDAS PREVENTIVAS (*)

Evidencias que justificaban el uso de profilaxis para la endocarditis infecciosa en recomendaciones previas de la ESC

El principio de la profilaxis para la EI se desarrolló con base en los estudios observacionales a principios del siglo xx³⁹. La hipótesis fundamental se basa en el supuesto de que la bacteriemia posterior a los procedimientos médicos puede causar EI, especialmente en pacientes con factores predisponentes, y que los antibióticos profilácticos pueden prevenir la EI en esos pacientes minimizando o previniendo la bacteriemia o alterando las propiedades bacterianas para reducir la adherencia bacteriana en la superficie endotelial. Las recomendaciones para la profilaxis se basan en parte en los resultados de los estudios con animales que muestran que los antibióticos podrían prevenir el desarrollo de la EI experimental después de la inoculación de las bacterias⁴⁰.

Razones que justifican la revisión de Guías anteriores de la ESC

En estas guías de práctica clínica, el Grupo de Trabajo se propuso evitar el uso de antibióticos extenso y no basado en la evidencia en todos los pa-

cientes con riesgo que se someten a procedimientos de intervención, y limitar la profilaxis a los pacientes en mayor riesgo. Las principales razones que justifican la revisión de las recomendaciones anteriores son las siguientes:

1. Incidencia de la bacteriemia después de procedimientos dentales y durante las actividades de la vida diaria

La incidencia conocida de la bacteriemia transitoria después de un procedimiento dental varía mucho y oscila entre el 10 y el 100%⁴¹. Esto puede ser el resultado de diferentes métodos analíticos y procedimientos de muestreo, y estos resultados deben interpretarse con cuidado. La incidencia después de otros tipos de procedimientos médicos está incluso menos confirmada. En cambio, se sabe que la bacteriemia transitoria ocurre frecuentemente en el contexto de las actividades de la vida diaria como lavarse los dientes, utilizar hilo dental o masticar^{42,43}. Por lo tanto, parece plausible que una gran proporción de la bacteriemia que causa EI provenga de estas actividades de la vida diaria. Además, en pacientes con mala salud dental, la bacteriemia puede observarse independientemente de los procedimientos dentales, y las tasas de bacteriemia tras el procedimiento son más altas en este grupo. Estos resultados recalcan la importancia de una buena higiene oral y de las revisiones dentales regulares para prevenir la EI⁴⁴.

2. Riesgos y beneficios de la profilaxis

Las siguientes consideraciones son fundamentales con respecto al supuesto de que la profilaxis antibiótica puede prevenir eficazmente la EI en pacientes que tienen un mayor riesgo de por vida de sufrir la enfermedad:

a. El mayor riesgo de sufrir EI en algún momento de la vida no es un indicativo ideal del grado en que un paciente puede beneficiarse de la profilaxis antibiótica para distintos procedimientos. Un parámetro mejor, el riesgo relacionado con el procedimiento, oscila entre 1:14.000.000 para los procedimientos dentales en la población media y 1:95.000 en pacientes con EI previa^{45,46}. Estos cálculos demuestran el gran número de pacientes que necesitarán tratamiento para prevenir un único caso de EI.

b. En la mayor parte de los pacientes, no se puede identificar ningún procedimiento de índice potencial que preceda a la primera aparición clínica de la EI²⁶. Incluso si se supone que la eficacia y el cumplimiento se aproximan al 100%, esta observación conduce a dos conclusiones: a) la profilaxis de la EI puede proteger como mucho a una pequeña proporción de pacientes⁴⁷, y b) la bacteriemia que

(*) Uno de los aspectos más novedosos de la presente guía es el cambio radical en la manera de abordar la profilaxis de la enfermedad. Se enfatiza la importancia de una buena higiene oral y visitas regulares al dentista, y la necesidad de ser extremadamente cuidadosos en la asepsia durante la manipulación de catéteres y otras instrumentaciones invasivas. Estas medidas son, con toda seguridad, más útiles en la prevención de endocarditis relacionadas con microorganismos de la boca o endocarditis nosocomiales que la profilaxis antibiótica convencional. La Guía Europea ha restringido drásticamente las indicaciones de profilaxis antibiótica, de manera similar a las guías americanas¹, limitando las indicaciones a pacientes en alto riesgo que van a ser sometidos a procedimientos de alto riesgo de bacteriemia. Las razones de este importante cambio están bien analizadas y se basan sobre todo en la falta de evidencia científica que respalde la profilaxis antibiótica clásica. Sin embargo, esta Guía es sensible al hecho de que este importante cambio va a afectar a la práctica clínica de médicos y dentistas y a los pacientes habituados a la normativa anterior, y comprenden a los profesionales que decidan mantener las normas clásicas. También se recomienda una evaluación prospectiva de estos cambios para ver el impacto de la disminución de la profilaxis antibiótica en la incidencia de la enfermedad.

¹Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. 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 of Cardiovascular Disease in the Young and the Council of Clinical Cardiology, Council of Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-54.

causa la EI en la mayoría de los pacientes parece tener otro origen.

c. La administración de antibióticos conlleva un pequeño riesgo de anafilaxis. Sin embargo, no se conoce ningún caso publicado de anafilaxis fatal después de una administración oral de amoxicilina para la profilaxis de la EI⁴⁸.

d. El uso extendido y a menudo inadecuado de los antibióticos puede resultar en la aparición de microorganismos resistentes. Sin embargo, se desconoce el grado hasta el cual el uso de antibióticos para la profilaxis de la EI podría estar implicado en el problema general de la resistencia⁴⁴.

3. Falta de evidencia científica para la eficacia de la profilaxis de la endocarditis infecciosa

Los estudios que informan de la eficacia de la profilaxis antibiótica para prevenir o alterar la bacteriemia en humanos después de procedimientos dentales son contradictorios^{49,50}, y hasta ahora no hay datos que demuestren que reducir la duración o la frecuencia de la bacteriemia después de cualquier procedimiento médico conlleve menos riesgo de EI relacionada con el procedimiento.

De manera similar, no hay evidencia suficiente de estudios de casos y controles^{36,51,52} que respalde la necesidad de la profilaxis de la EI. Incluso la adherencia estricta a las recomendaciones generalmente aceptadas para la profilaxis pueden tener poco impacto en el número total de pacientes con EI en la población general⁵².

Finalmente, el concepto de eficacia de la profilaxis antibiótica en sí mismo nunca se ha investigado en un ensayo aleatorizado y controlado⁵³, y los supuestos de eficacia se basan en una opinión experta no uniforme, datos de experimentos con animales, informes de casos, estudios sobre aspectos aislados de la hipótesis y estudios observacionales contradictorios.

Recientes comités de guías de práctica clínica de sociedades cardiovasculares nacionales han reevaluado la evidencia científica existente en este campo^{6,9-11}. Aunque las recomendaciones individuales de esos comités difieren en algunos aspectos, sí trazaron cuatro conclusiones de manera uniforme e independiente:

1. La evidencia existente no respalda el uso extendido de la profilaxis antibiótica recomendado en guías de práctica clínica anteriores.

2. La profilaxis debería limitarse a los pacientes en mayor riesgo (pacientes con la incidencia de EI más elevada y/o con el mayor riesgo de resultado adverso de la EI).

3. Las indicaciones para la profilaxis antibiótica para la EI deberían reducirse en comparación con las recomendaciones anteriores.

4. Una buena higiene oral y la revisión dental regular son de particular importancia para la prevención de la EI.

Principios de la nueva Guía de Práctica Clínica de la ESC

Aunque las recientes guías de práctica clínica propusieron la limitación de la profilaxis a los pacientes en mayor riesgo de resultado adverso de la EI⁶ o incluso la completa suspensión de la profilaxis antibiótica en cualquier grupo de pacientes¹², el Grupo de Trabajo ha decidido: a) mantener el principio de la profilaxis antibiótica cuando se lleven a cabo procedimientos con riesgo de EI en pacientes con cardiopatías predisponentes, pero b) limitar su indicación a pacientes con el mayor riesgo de EI (tabla 4) que se sometan a procedimientos de riesgo más elevado (tabla 5).

1. Pacientes con el riesgo más elevado de endocarditis infecciosa (tabla 4)

Incluyen tres categorías de pacientes:

a. Los pacientes con una válvula protésica o un material protésico utilizado para la reparación de la válvula cardíaca: estos pacientes tienen mayor riesgo de EI y mayor mortalidad por EI y sufren complicaciones de la enfermedad más a menudo que los pacientes con válvulas nativas y un patógeno idéntico^{54,55}.

b. Pacientes con EI previa: también tienen mayor riesgo de sufrir una EI nueva y mayores mortalidad e incidencia de complicaciones que los pacientes con un primer episodio de EI^{56,57}.

c. Los pacientes con cardiopatía congénita (CC), en concreto aquellos con cardiopatía cianótica compleja y los que tienen cortocircuitos paliativos postoperatorios, conductos u otras prótesis^{58,59}. Después de la reparación quirúrgica sin defectos residuales, el Grupo de Trabajo recomienda la profilaxis durante los primeros 6 meses después del procedimiento hasta que tenga lugar la endotelización del material protésico.

Aunque las guías de práctica clínica de la American Heart Association (AHA) recomendaron la profilaxis en los destinatarios de un trasplante cardíaco que desarrollen valvopatía cardíaca⁶, no hay evidencia firme que lo respalde. Además, aunque el riesgo de resultado adverso es elevado cuando la EI ocurre en pacientes trasplantados, la probabilidad de EI de origen dental es extremadamente baja en estos pacientes⁶⁰. El Grupo de Trabajo de la ESC no recomienda la profilaxis en tales situaciones.

No se recomienda la profilaxis para cualquier otra forma de enfermedad de la válvula nativa (in-

TABLA 4. Cardiopatías con mayor riesgo de endocarditis infecciosa (EI) para las que se recomienda la profilaxis cuando se realiza un procedimiento de riesgo elevado

Recomendaciones: profilaxis	Clase ^a	Nivel ^b
La profilaxis antibiótica sólo debe emplearse en pacientes con el mayor riesgo de EI	Ila	C
1. Pacientes con una válvula protésica o material protésico utilizado para la reparación de la válvula cardíaca		
2. Pacientes con EI previa		
3. Pacientes con cardiopatía congénita		
a. Cardiopatía cianótica congénita, sin cirugía de reparación, o con defectos residuales, cortocircuitos o conductos paliativos		
b. Cardiopatía congénita con reparación completa con material protésico bien colocado por cirugía o por técnica percutánea, hasta 6 meses después del procedimiento		
c. Cuando un defecto residual persiste en el lugar de implantación de un material protésico o dispositivo por cirugía cardíaca o por técnica percutánea		
Ya no se recomienda la profilaxis antibiótica en otras formas de cardiopatía valvular o congénita	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.**TABLA 5. Recomendaciones para la profilaxis de endocarditis infecciosa en pacientes con mayor riesgo según el tipo de procedimiento de riesgo**

Recomendaciones: profilaxis	Clase ^a	Nivel ^b
A. Procedimientos dentales		
La profilaxis antibiótica debería plantearse para los procedimientos dentales que precisan manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral	Ila	C
La profilaxis antibiótica no se recomienda para las inyecciones de anestesia local en tejido no infectado, la eliminación de suturas, rayos X dentales, colocación o ajuste de aparatos o correctores prostodónticos u ortodónticos móviles. Tampoco se recomienda la profilaxis después de la extracción de dientes deciduos o de traumatismo labial y de mucosa oral	III	C
B. Procedimientos del tracto respiratorio^c		
La profilaxis antibiótica no se recomienda para los procedimientos del tracto respiratorio, que incluyen la broncoscopia o laringoscopia, la intubación transnasal o endotraqueal	III	C
C. Procedimientos gastrointestinales o urogenitales^c		
La profilaxis antibiótica no se recomienda en gastroscopia, colonoscopia, cistoscopia o ecocardiografía transesofágica	III	C
D. Piel y tejido blando^c		
La profilaxis antibiótica no se recomienda para ningún procedimiento	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cPara conocer el manejo cuando hay infecciones, por favor véase el texto.

cluidas las enfermedades más comúnmente identificadas, la válvula aórtica bicúspide, el prolapso de la válvula mitral y la estenosis aórtica calcificada).

2. Procedimientos de mayor riesgo (tabla 5)

a. Procedimientos dentales. Los procedimientos de alto riesgo implican la manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral (como los procedimientos de raspado dental y de endodoncia). La profilaxis sólo debería plantearse para los pacientes descritos en la tabla 4 que vayan a someterse a cualquiera de estos procedimientos, y no se recomienda en otras situa-

ciones. Los objetivos principales de la profilaxis antibiótica en estos pacientes son los estreptococos orales. La tabla 6 resume los principales regímenes de profilaxis antibiótica recomendados antes de los procedimientos dentales. No está claro el impacto del aumento de la resistencia de estos patógenos en la eficacia de la profilaxis antibiótica.

b. Otros procedimientos de riesgo. No hay ninguna evidencia convincente de que cause EI la bacteriemia que resulta de procedimientos del tracto respiratorio, gastrointestinales o genitourinarios, dermatológicos o traumatológicos. Así, la profilaxis no se recomienda en pacientes que se sometan a tales procedimientos.

TABLA 6. Profilaxis recomendada para procedimientos dentales de riesgo

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

*Si no, 2 g i.v. o 50 mg/kg i.v. de cefalexina en niños, 1 g i.v. en adultos o 50 mg/kg i.v. en niños de cefazolina o ceftriaxona. Las cefalosporinas no deberían administrarse en pacientes con anafilaxis, angiedema o urticaria después de la toma de penicilina o ampicilina.

– Procedimientos del tracto respiratorio. Los pacientes enumerados en la lista 4 que se sometan a un procedimiento invasivo del tracto respiratorio para tratar una infección confirmada (p. ej., drenaje de un absceso) deben recibir un régimen antibiótico que contenga penicilina antiestafilocócica o cefalosporina. La vancomicina debe administrarse en pacientes que no toleren betalactámicos. La vancomicina u otros agentes adecuados deben administrarse si se sabe o se confirma que la infección está causada por una cepa de *S. aureus* resistente a la metilicina (MRSA).

– Procedimientos gastrointestinales o genitourinarios. En el caso de una infección confirmada o si la terapia antibiótica está indicada para prevenir las infecciones de la incisión quirúrgica o la sepsis asociada al procedimiento del tracto gastrointestinal o genitourinario en pacientes descritos en la tabla 4, es razonable que el régimen antibiótico incluya un agente activo contra los enterococos (p. ej., ampicilina, amoxicilina o vancomicina). La vancomicina sólo debe administrarse en pacientes que no toleren los betalactámicos. Si la causa de la infección es una cepa de enterococos resistentes identificada o sospechada, se recomienda consultar el caso con un especialista en enfermedades infecciosas.

– Procedimientos dermatológicos o traumatológicos. Para los pacientes descritos en la tabla 4 que se someten a procedimientos que involucran la piel infectada (que incluye abscesos orales), la estructura de la piel o el tejido osteomuscular, es razonable que el régimen terapéutico contenga un agente activo contra los estafilococos y los estreptococos beta hemolíticos (p. ej., penicilina antiestafilocócica o cefalosporina). La vancomicina o la clindamicina pueden utilizarse en pacientes que no toleren los betalactámicos. Si la causa de la infección es un MRSA identificado o sospechado, debe administrarse vancomicina u otro agente adecuado.

– Perforación corporal y tatuajes. Estas tendencias sociales cada vez más comunes son un motivo de preocupación, especialmente respecto a individuos con CC que tienen una elevada susceptibilidad a contraer EI. Los informes de casos de EI después de una perforación o tatuaje van en aumento⁶¹, especialmente cuando se trata de perforaciones en la lengua^{62,63}, aunque la publicación de este enfoque

puede sobrestimar el problema, ya que millones de personas se tatúan y perforan en todo el mundo y la CC sólo preocupa al 1% de la población general. En la actualidad no hay datos disponibles acerca de la incidencia de la EI después de tales procedimientos ni de la eficacia de los antibióticos para la prevención. La educación de los pacientes con riesgo de sufrir EI es primordial, y se debe desaconsejar los procedimientos de perforación y tatuaje. Si se llevan a cabo, los procedimientos deben realizarse bajo estrictas condiciones de esterilización, aunque no se recomienda la profilaxis antibiótica.

– Cirugía cardíaca o vascular. En los pacientes que se someten a un implante de una válvula protésica o material protésico intravascular u otro tipo de material extraño, la profilaxis antibiótica perioperatoria debe considerarse debido al elevado riesgo y al resultado adverso de una infección. Los microorganismos más frecuentes subyacentes a las infecciones precoces (antes de 1 año tras la cirugía) de la válvula protésica son los ECN y *S. aureus*. La profilaxis debe comenzarse inmediatamente antes del procedimiento, repetirse si el procedimiento se prolonga y finalizarse 48 h después. Se recomienda encarecidamente eliminar las fuentes potenciales de la sepsis dental al menos 2 semanas antes del implante de una válvula protésica o de otro material extraño intracardiaco o intravascular, a menos que el último procedimiento sea de urgencia.

– Procedimientos que causan una EI asociada a la asistencia sanitaria. Representan hasta el 30% de todos los casos de EI y se caracterizan por una mayor incidencia y un pronóstico grave, por lo que representan un problema de salud importante⁶⁴. Aunque no se recomienda que la profilaxis antimicrobiana habitual se administre antes de los procedimientos más invasivos, las medidas asépticas durante la inserción y la manipulación de los catéteres venosos y durante cualquier procedimiento invasivo son obligatorias para reducir la tasa de infección.

Limitaciones y consecuencias de la nueva Guía de Práctica Clínica de la ESC

El Grupo de Trabajo comprende que estas recomendaciones actualizadas cambian drásticamente la

práctica establecida desde hace tiempo para los médicos, cardiólogos, dentistas y sus pacientes. Por ética, estos médicos deben debatir el beneficio y el daño potencial de la profilaxis antibiótica con sus pacientes antes de tomar la decisión final. Después de la revisión y el debate informados, muchos querrán continuar con la profilaxis habitual, y hay que respetar esas opiniones. Como es lógico, los médicos también pueden temer posibles pleitos en caso de retirar la profilaxis⁶⁵, aunque infundadamente, ya que la adherencia a las guías de práctica clínica reconocidas proporciona una fuerte protección legal⁶⁶.

Finalmente, las recomendaciones actuales no se basan en una evidencia apropiada, pero reflejan el consenso de opiniones expertas. Puesto que ni las guías de práctica clínica anteriores ni las modificaciones actuales propuestas se basan en evidencia firme, el Grupo de Trabajo recomienda encarecidamente la evaluación prospectiva a raíz de estas nuevas guías de práctica clínica para evaluar si el uso reducido de profilaxis está asociado con un cambio en la incidencia de EI.

En resumen, el Grupo de Trabajo propone la limitación de la profilaxis antibiótica a los pacientes en mayor riesgo de EI que se sometan a procedimientos dentales de mayor riesgo. Una buena higiene oral y una revisión dental regular son muy importantes para reducir el riesgo de EI. Las medidas asépticas son obligatorias durante la manipulación de los catéteres venosos y durante cualquier procedimiento invasivo con el fin de reducir la tasa de EI asociada a la asistencia sanitaria.

F. DIAGNÓSTICO (*)

Características clínicas

La naturaleza diversa y el perfil epidemiológico de la evolución de la EI aseguran que su diagnóstico siga siendo un desafío⁶⁷. La historia clínica de la EI es sumamente variable según el microorganismo causal, la presencia o ausencia de cardiopatía

preexistente y el modo de presentación. De esta manera, la EI debería sospecharse en una variedad de situaciones clínicas muy diferentes (tabla 7). Puede presentarse como una infección aguda rápidamente progresiva, pero también como una enfermedad crónica subcutánea con febrícula y sin síntomas específicos, lo que puede llegar a desbaratar o confundir la valoración inicial. Por lo tanto, los pacientes pueden acudir a una variedad de especialistas que pueden pensar en una gama de otras enfermedades, entre ellas infección crónica, enfermedades reumáticas y autoinmunitarias o malignidad. Se recomienda encarecidamente la intervención rápida de un cardiólogo y de un especialista en enfermedades infecciosas para guiar el manejo.

Hasta el 90% de los pacientes presentan fiebre, a menudo asociada a síntomas sistémicos de escalofríos, poco apetito y pérdida de peso. Los soplos cardiacos están presentes en hasta el 85% de los pacientes. Los signos clásicos todavía pueden encontrarse en los países en vías de desarrollo, aunque el estigma periférico de la EI es cada vez menos común en el resto del mundo, ya que por lo general los pacientes se presentan en una fase temprana de la enfermedad. Sin embargo, los fenómenos vasculares e inmunológicos como las hemorragias en astilla, las manchas de Roth y la glomerulonefritis continúan siendo comunes, y los émbolos al cerebro, al pulmón o al bazo ocurren en el 30% de los pacientes y a menudo son la característica observada⁶⁸. En un paciente febril, la sospecha diagnóstica puede verse reforzada por los signos de infección del laboratorio, como la proteína C reactiva elevada o la tasa de sedimentación, leucocitosis, anemia y hematuria microscópica³. Sin embargo, esto carece de precisión y no se ha integrado en los criterios diagnósticos actuales⁷.

Una presentación atípica es común en pacientes ancianos o en inmunodeficientes⁶⁹, en quienes la fiebre es menos frecuente que en los jóvenes. Por lo tanto, un elevado índice de sospecha y un bajo umbral para la investigación con el fin de excluir la EI son esenciales en estos y otros grupos en alto riesgo.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica (ETT) y transesofágica (ETE) son actualmente ubicuas y fundamentales en el diagnóstico, el manejo y el seguimiento (tabla 8) de la EI está claramente reconocida⁷⁰.

La ecocardiografía debe practicarse tan pronto como se sospeche la EI. Sin embargo, la utilidad de ambos modos de investigación se ve disminuida cuando se aplican de manera indiscriminada, y la aplicación adecuada en el contexto de simples criterios clínicos mejora el rendimiento diagnóstico (fig. 1)⁷¹. El paciente con bacteriemia por *S. aureus* es

(*) En el capítulo de diagnóstico se describen bien las diferentes formas de presentación, y en la tabla 7 se cita una serie de circunstancias en las que debe sospecharse la enfermedad. La utilización del ecocardiograma en el diagnóstico de la enfermedad, el reconocimiento de las complicaciones y el seguimiento está bien descrito, y se enfatiza la necesidad del ecograma intraoperatorio en casos de cirugía. En cuanto a las técnicas microbiológicas, además de los hemocultivos y las serologías, se describe el papel de las técnicas de biología molecular (PCR). En cuanto al manejo de la enfermedad, un aspecto novedoso es la recomendación de establecer una valoración pronóstica en el momento del ingreso del paciente. Ésta se basaría en las características del paciente, si hay complicaciones o no, el tipo de microorganismo y los hallazgos ecocardiográficos. Esta valoración pronóstica inicial debería ser útil para determinar el tipo de hospital en el que un determinado paciente debería ser atendido¹.

¹Tornos P. Endocarditis infecciosa: una enfermedad grave e infrecuente que precisa ser tratada en hospitales con experiencia. Rev Esp Cardiol. 2005;58:1145-7.

TABLA 7. Presentación clínica de la endocarditis infecciosa (EI)**Hay que sospechar una EI en los casos siguientes:**

1. Nuevo soplo cardíaco regurgitante
2. Eventos embólicos de origen desconocido
3. Sepsis de origen desconocido (especialmente si está asociada a un organismo causante de EI)
4. Fiebre: el signo de EI más común*
 - Hay que sospechar una EI si la fiebre está asociada a:
 - a. Material protésico intracardiaco (p. ej., válvula protésica, marcapasos, desfibrilador implantable, guías quirúrgicas)
 - b. Antecedentes de EI
 - c. Enfermedad valvular o cardiopatía congénita previa
 - d. Otras predisposiciones a EI (p. ej., estado inmunodeficiente, ADVP)
 - e. Predisposición e intervención reciente con bacteriemia asociada
 - f. Evidencia de insuficiencia cardíaca congestiva
 - g. Nuevo trastorno de conducción
 - h. Hemocultivo positivo con típico organismo causante de EI o serología positiva para fiebre Q crónica (los resultados microbiológicos pueden preceder a las manifestaciones cardíacas)
 - i. Fenómeno vascular o inmunitario: evento embólico, manchas de Roth, hemorragias en astilla, lesiones de Janeway, nódulos de Osler
 - j. Síntomas y signos neurológicos focales o no específicos
 - k. Evidencia de embolia/infiltración pulmonar (EI derecha)
 - l. Abscesos periféricos (renal, esplénico, cerebral, vertebral) de causa desconocida

*La fiebre puede no presentarse en ancianos, después del pretratamiento antibiótico, en el paciente inmunodeficiente y en la EI por organismos menos virulentos o atípicos.

TABLA 8. Papel de la ecocardiografía en la endocarditis infecciosa (EI)

Recomendaciones: ecocardiografía	Clase ^a	Nivel ^b
A. Diagnóstico		
1. Se recomienda la ETT como técnica de imagen de primera línea cuando se sospecha EI	I	B
2. Se recomienda la ETE en pacientes con alta sospecha clínica de EI y una ETT normal	I	B
3. Se recomienda repetir la ETE/ETT en 7-10 días en caso de resultado inicialmente negativo si la sospecha de EI permanece alta	I	B
4. Habría que considerar la ETE en la mayoría de los pacientes adultos con posible EI, incluso cuando la ecografía transtorácica ETT es positiva, por su mejor sensibilidad y su precisión, especialmente para el diagnóstico de abscesos y medición del tamaño de la vegetación	IIa	C
5. La ETE no es aconsejable en pacientes con una ecografía transtorácica ETT negativa de buena calidad y baja sospecha clínica de EI	III	C
B. Seguimiento durante terapia médica		
1. Se recomienda repetir las ETE y ETT tan pronto se sospeche una nueva complicación de EI (nuevo soplo, embolia, fiebre persistente, insuficiencia cardíaca, absceso, bloqueo auriculoventricular)	I	B
2. Debería considerarse la repetición de las ETE y ETT durante el seguimiento de una EI sin complicaciones, para detectar nuevas complicaciones asintomáticas y supervisar el tamaño de la vegetación. El momento y la técnica (ETE o ETT) para repetir el reconocimiento dependen de los resultados iniciales, el tipo de microorganismo y la respuesta inicial a la terapia	IIa	B
C. Ecocardiografía intraoperatoria		
Se recomienda en todos los casos de EI que requieran cirugía	I	C
D. Cuando finaliza la terapia		
Se recomienda la ETT al finalizar la terapia antibiótica para la evaluación de la morfología y la función cardíacas y valvulares	I	C

ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

una excepción, y la ecocardiografía sistemática queda justificada a la vista de la frecuencia de la EI en este marco, la virulencia del organismo y sus efectos devastadores una vez que la infección intracardiaca se ha confirmado^{13,72}.

Tres hallazgos ecocardiográficos son criterios importantes en el diagnóstico de la EI: vegetación, absceso y nueva dehiscencia de una válvula protésica (véase en la tabla 9 las definiciones anatómica y ecocardiográfica).

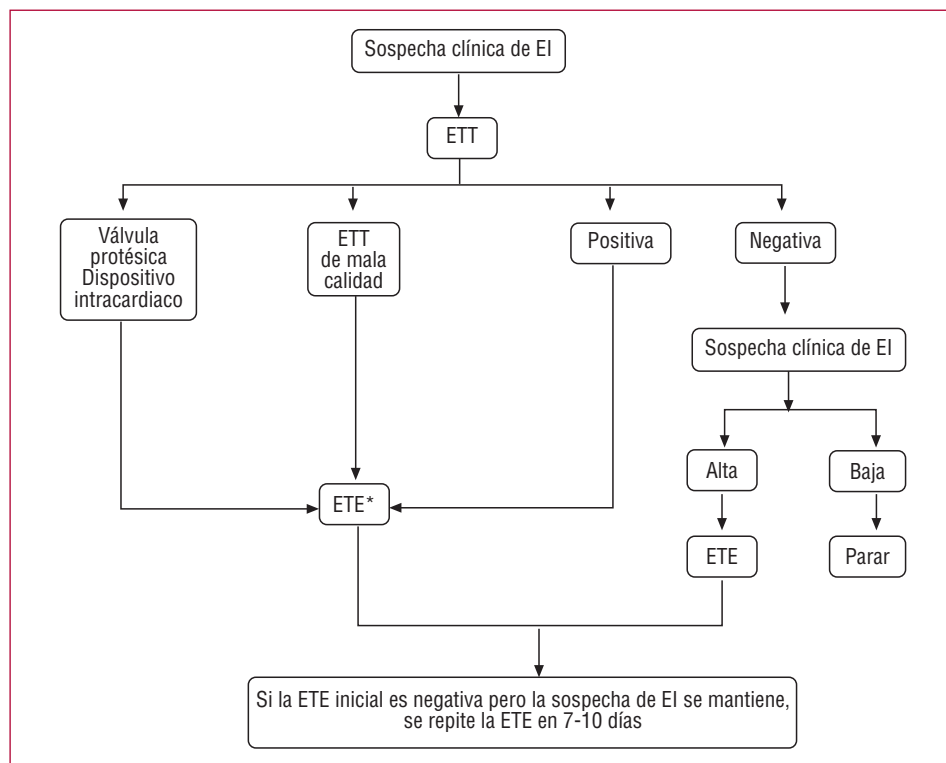


Fig. 1. Indicaciones para la ecocardiografía en posible endocarditis infecciosa. EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transtorácica; ETT: ecocardiografía transefágica. *La ETE no es obligatoria en EI sobre válvula nativa derecha aislada si el estudio transtorácico es de buena calidad y sus resultados inequívocos.

TABLA 9. Definiciones anatómicas y ecocardiográficas

	Cirugía/necropsia	Ecocardiografía
Vegetación	Masa infectada pegada a una estructura endocárdica o a material intracardiaco implantado	Masa intracardiaca oscilante o no oscilante en válvula, otras estructuras endocárdicas o en material intracardiaco implantado
Absceso	Cavidad perivalvular con necrosis y material purulento que no se comunica con la luz cardiovascular	Zona perivalvular densa no homogénea con apariencia ecógena o anecógena
Sseudoaneurisma	Cavidad perivalvular que comunica con la luz cardiovascular	Espacio perivalvular pulsátil sin eco, con Doppler color de flujo detectado
Perforación	Interrupción de la continuidad del tejido endocárdico	Interrupción de la continuidad del tejido endocárdico atravesado por un Doppler color de flujo
Fístula	Comunicación entre dos cavidades vecinas a través de una perforación	Doppler color de comunicación entre dos cavidades vecinas a través de una perforación
Aneurisma de la válvula	Evaginación sacular del tejido valvular	Protuberancia sacular del tejido valvular
Dehiscencia de la válvula protésica	Dehiscencia de la prótesis	Regurgitación paravalvular identificada por la ETT/ETE con o sin movimiento de balanceo de la prótesis

La sensibilidad de la ETT oscila entre el 40 y el 63% y la de la ETE, entre el 90 y el 100%⁷³. Sin embargo, el diagnóstico puede resultar un especial desafío en la EI que afecta a los dispositivos cardiacos incluso utilizando la ETE. La identificación de las vegetaciones puede resultar difícil en presencia de le-

siones graves ya existentes (prolapso de la válvula mitral, lesiones calcificadas degenerativas, válvulas protésicas), si las vegetaciones son muy pequeñas (< 2 mm), si aún no se han producido (o ya se han embolizado) y en la EI no vegetante. En la enfermedad valvular degenerativa o mixomatosa, el lupus

sistémico (lesiones inflamatorias de Libman-Sacks), la enfermedad reumatoide, el síndrome antifosfolípido primario, el trombo valvular, la malignidad avanzada (endocarditis marántica), la ruptura de cuerdas y junto a pequeños tumores intracardiacos (normalmente el fibroelastoma), pueden verse aspectos que recuerden a las vegetaciones.

De manera similar, puede ser complicado identificar los pequeños abscesos, especialmente en la primera fase de la enfermedad, en el periodo postoperatorio y en presencia de dispositivos protésicos (sobre todo en la posición mitral)⁷⁴.

En caso de que inicialmente no se reconozca, debe repetirse la ETT/ETE de 7 a 10 días después si el grado de sospecha clínica todavía es alto, o incluso antes en caso de infección por *S. aureus*. Casi nunca resulta de ayuda un estudio ecocardiográfico adicional, pues aporta poca información después de la segunda o la tercera valoración⁷⁵. Sin embargo, la ecocardiografía de seguimiento con el fin de supervisar las complicaciones y la respuesta al tratamiento es obligatoria (tabla 8).

Otros avances en la tecnología de imagen han tenido un impacto mínimo en la práctica clínica diaria. El uso del diagnóstico por imagen armónica ha mejorado la calidad del estudio⁷⁶, mientras que los papeles de la ecocardiografía tridimensional y otros modos de imagen (tomografía computarizada [TC], imagen por resonancia magnética [RM], tomografía por emisión de positrones [PET] y la exploración con radionúclidos) aún deben ser evaluados en la EI. Recientemente se ha probado que la TC multicorte aporta buenos resultados en la evaluación de las anomalías valvulares asociadas a la EI, comparada con la ETE, especialmente para la valoración del alcance perivalvular de abscesos y pseudoaneurismas⁷⁷.

Diagnóstico microbiológico

1. Hemocultivos

Los hemocultivos positivos siguen siendo la piedra angular del diagnóstico y proporcionan bacterias vivas para la prueba de susceptibilidad. Tres series (al menos una aeróbica y una anaeróbica entre ellas), cada una con 10 ml de sangre obtenida de una vena periférica utilizando una meticolosa técnica de esterilización, casi siempre bastan para identificar los microorganismos habituales; el rendimiento diagnóstico de repetir las muestras a partir de entonces es escaso⁷⁸. Hay que evitar las muestras de los catéteres venosos centrales, visto el alto riesgo de contaminantes (falsos positivos, normalmente del estafilococo) y de comprometer los resultados. La necesidad de realizar el cultivo antes de la administración de los antibióticos es obvia, aunque los sondeos de la práctica

contemporánea revelan frecuentes violaciones de esta norma^{79,80}. En la EI, la bacteriemia es casi constante, lo que tiene dos consecuencias: *a*) no hay fundamento para el retraso de las muestras sanguíneas con el fin de hacerlas coincidir con los niveles más altos de la fiebre, y *b*) prácticamente todos los hemocultivos (o la mayor parte de ellos) son positivos. Como resultado, un único hemocultivo positivo debe tratarse con cautela para verificar el diagnóstico de la EI, sobre todo para los potencialmente «contaminantes» como los ECN o la corinebacteria.

Aunque la EI causada por anaerobios no es común, los hemocultivos deben incubarse en atmósferas aeróbicas y anaeróbicas para detectar organismos como *Bacteroides* o las especies de *Clostridium*. Cuando el cultivo sigue siendo negativo al quinto día, el subcultivo en placas de agar chocolate permitirá la identificación de un organismo exigente. Un cultivo prolongado está asociado a una probabilidad cada vez mayor de contaminación, y las técnicas alternativas (o un diagnóstico alternativo) deben tenerse en cuenta en esta fase⁸¹. Un esquema propuesto para la identificación de los microorganismos en la EI de cultivo positivo y de cultivo negativo es el de la figura 2.

2. Endocarditis infecciosa con cultivo negativo y organismos atípicos

La EI con hemocultivo negativo (EICN) ocurre en un 2,5-31% de todos los casos de EI, y a menudo retrasa el diagnóstico y el comienzo del tratamiento, lo que tiene un profundo impacto en el resultado clínico⁸². La EICN surge de manera más común como consecuencia de una administración de antibióticos previa, lo que sustenta la necesidad de retirar los antibióticos y repetir los hemocultivos en tal situación. Un escenario cada vez más común es la infección por organismos exigentes con proliferación limitada en condiciones de cultivo convencional, o que requieren herramientas especializadas para su identificación (véase el apartado C)⁸³. Estos organismos pueden ser especialmente comunes en la EI que afecta a los pacientes con válvulas protésicas, líneas venosas en el catéter permanente, marcapasos, insuficiencia renal y estados de inmunodeficiencia (tabla 10). Se recomienda consultar lo antes posible con un especialista en enfermedades infecciosas.

3. Técnicas histológicas/inmunológicas

El reconocimiento patológico del tejido valvular extirpado o de los fragmentos embólicos sigue siendo la piedra angular para el diagnóstico de la EI y también puede guiar el tratamiento antimicrobiano si el agente causal se puede identificar por medio de cepas

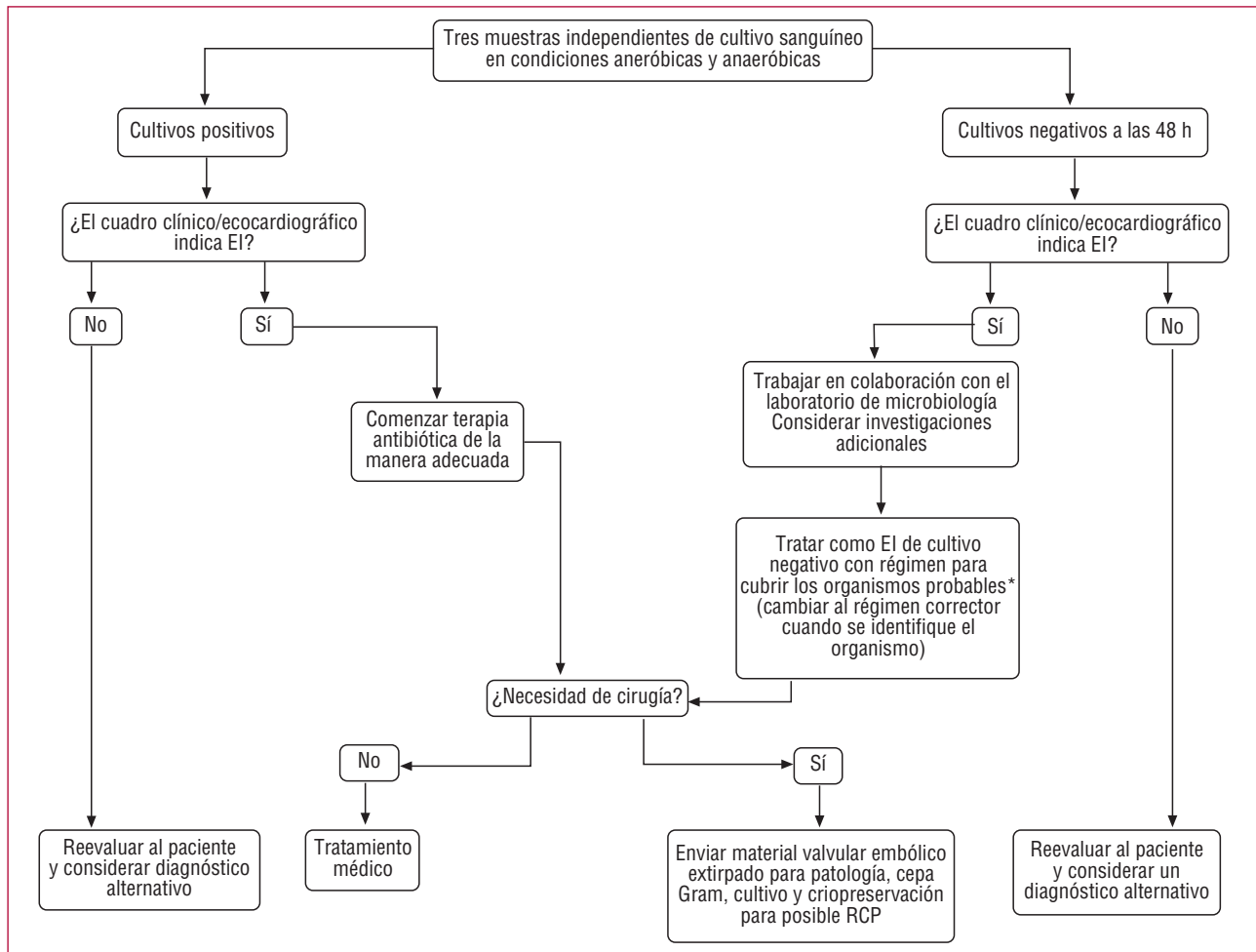


Fig. 2. Diagnóstico microbiológico en la endocarditis infecciosa de cultivo positivo y de cultivo negativo. EI: endocarditis infecciosa; RCP: reacción en cadena de la polimerasa.

*Si el organismo sigue sin identificar y el paciente está estable, hay que considerar la retirada y repetir los hemocultivos.

TABLA 10. Investigación de causas raras de la endocarditis infecciosa de cultivo negativo

Patógeno	Procedimiento diagnóstico
<i>Brucella</i> spp.	Hemocultivos; serología; cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Coxiella burnetii</i>	Serología (IgC fase 1 > 1:800); cultivo de tejido, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Bartonella</i> spp.	Hemocultivos; serología; cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Tropheryma whippelii</i>	Histología y RCP de material quirúrgico
<i>Mycoplasma</i> spp.	Serología; cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico
<i>Legionella</i> spp.	Hemocultivos; cultivo, inmunohistología y RCP de material quirúrgico

RCP: reacción en cadena de la polimerasa.

especiales o técnicas inmunohistológicas. La microscopía electrónica tiene alta sensibilidad y puede ayudar a caracterizar los nuevos microorganismos, pero puede suponer mucho tiempo y dinero. Las especies de *Coxiella burnetii* y *Bartonella* pueden detectarse fácilmente con la prueba serológica utilizando inmunofluorescencia indirecta o un ensayo inmunoenzimático (ELISA), y datos recientes han demostrado una utilidad similar para los estafilococos⁸⁴. El análisis inmunológico de la orina permite la detección de productos de degradación de microorganismos, y se

ha demostrado la detección de especies de *Legionella* mediante ELISA utilizando esta técnica. La incorporación de métodos en los criterios diagnósticos aceptados aguarda la validación prospectiva.

4. Técnicas biológicas moleculares

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la detección rápida y fiable de los organismos exigentes y de los agentes no cultivables en pacientes con EI⁸⁵. La técnica se ha validado utili-

TABLA 11. Criterios Duke modificados para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa**Criterios de gran importancia****Hemocultivos positivos para la EI:**

Microorganismos típicos que encajan con la EI de dos hemocultivos independientes:
Streptococcus viridans, *S. bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o
 Enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco principal

0

Microorganismos que encajan con la EI con hemocultivos persistentemente positivos:
 Al menos dos posibles cultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas a intervalos > 12 h o
 Tres o la mayoría de más de cuatro hemocultivos independientes (con la primera y la última muestra tomadas a intervalos de al menos 1 h)

0

Hemocultivo positivo único para *Coxiella burnetii* o fase I IgG anticuerpo > 1:800

Evidencia de afección endocárdica

Ecocardiografía positiva para EI
 Vegetación; absceso; nueva dehiscencia parcial de válvula protésica
 Nueva regurgitación valvular

Criterios de poca importancia

Predisposición: enfermedad cardíaca predisponente, uso de fármacos por inyección
 Fiebre: temperatura > 38 °C
 Fenómeno vascular: émbolo arterial grave, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
 Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
 Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio importante o evidencia serológica de infección activa con organismo que encaja con la EI

El diagnóstico de EI es definitivo en presencia de

2 criterios de gran importancia, o
 1 criterio de gran importancia y 3 de poca importancia, o
 5 criterios de poca importancia

El diagnóstico de EI es posible en presencia de

1 criterio de gran importancia y 1 de poca importancia, o
 3 criterios de poca importancia

Adaptada de Li et al⁸⁴.

zando tejido de pacientes que se sometían a cirugía para la EI⁸⁶. Aunque hay varias ventajas, como la extremada sensibilidad, las limitaciones intrínsecas incluyen la falta de la aplicación fiable en todas las muestras sanguíneas, el riesgo de contaminación, los falsos negativos a causa de la presencia de los inhibidores de la PCR en las muestras clínicas, incapacidad para proporcionar información sobre la sensibilidad bacteriana a los agentes antimicrobianos y la positividad persistente a pesar de la recuperación clínica. Una PCR positiva en el momento del reconocimiento patológico de la válvula extirpada no es sinónimo del fracaso del tratamiento, a menos que los cultivos valvulares sean positivos. En efecto, la PCR positiva puede persistir durante meses después de la eliminación eficaz de la infección^{87,88}. Las mejoras (como la disponibilidad de PCR en tiempo real y más comparaciones de secuencias génicas)⁸⁹ y la disponibilidad de otras tecnologías emergentes⁹⁰ abordarán muchas de estas deficiencias, pero los resultados precisarán de la interpretación cuidadosa de un especialista. Aunque

se ha propuesto la positividad de la PCR como criterio diagnóstico más importante para la EI⁹¹, no parece probable que la técnica desbanque a los hemocultivos como principal herramienta diagnóstica. La PCR del tejido valvular extirpado o del material embólico debería practicarse en pacientes con hemocultivos negativos que se someten a una cirugía valvular o embolectomía.

Criterios diagnósticos y sus limitaciones

Los criterios de Duke⁹², basados en resultados clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos, ofrecen altas sensibilidad y precisión (un 80% total) para el diagnóstico de la EI. Recientes correcciones reconocen el papel de la fiebre Q (una zoonosis mundial causada por *Coxiella burnetii*), que aumenta la prevalencia de la infección por estafilococo, el uso extendido de la ETE y los resultantes criterios de Duke modificados, como se conocen, se recomiendan ahora para la clasificación diagnóstica (tabla 11)^{93,94}.

Sin embargo, es necesario tener presente que estas modificaciones aguardan la validación oficial y que los criterios originales fueron desarrollados inicialmente con el fin de definir casos de EI para estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. Quedan deficiencias claras y el juicio clínico sigue siendo esencial, sobre todo en los marcos donde la sensibilidad de los criterios modificados se ve disminuida (p. ej., cuando los hemocultivos son negativos, cuando la infección afecta a la válvula protésica o al cable del marcapasos y cuando la EI afecta al corazón derecho⁹⁵, especialmente en los ADVP).

En resumen, la ecocardiografía y los hemocultivos son la piedra angular del diagnóstico de la EI. La ETT debe practicarse primero, pero tanto la ETT como la ETE deben practicarse en última instancia en la mayoría de los casos de EI sospechada o definitiva. Los criterios de Duke resultan útiles para la clasificación de la EI, pero no reemplazan al juicio clínico.

G. VALORACIÓN PRONÓSTICA EN EL MOMENTO DEL INGRESO

La tasa de mortalidad hospitalaria de pacientes con EI oscila entre el 9,6 y el 26%^{14,68,96-102}, pero difiere de manera considerable de un paciente a otro. La rápida identificación de los pacientes con un mayor riesgo de muerte puede proporcionar la oportunidad de cambiar el curso de la enfermedad y mejorar el diagnóstico. También permitirá la identificación de los pacientes con el peor pronóstico inmediato que se beneficiarán de un seguimiento más estrecho y de una estrategia de tratamiento más agresiva (p. ej., cirugía de urgencia).

El pronóstico en la EI se ve influido por cuatro factores principales: las características del paciente, la presencia o ausencia de complicaciones cardíacas y no cardíacas, el organismo infeccioso y los resultados ecocardiográficos (tabla 12). El riesgo de los pacientes con EI izquierda se ha valorado oficialmente según estas variables^{96,97}. Los pacientes con insuficiencia cardíaca, complicaciones perianulares y/o infección por *S. aureus* tienen el mayor riesgo de muerte y precisan de cirugía en la fase activa de la enfermedad⁹⁶. Cuando se dan tres de estos factores, el riesgo alcanza el 79%⁹⁶. Por lo tanto, estos pacientes deben tener un seguimiento muy estrecho y deben ser remitidos a centros de referencia de tercer nivel con servicio quirúrgico. Un alto grado de comorbilidad, diabetes insulino dependiente, función ventricular izquierda reducida y el ictus también son indicadores de un mal pronóstico hospitalario^{97-99,102-104}. En la actualidad, un 50% de los pacientes se someten a cirugía durante su hospitalización^{14,100,105,106}. La infección persistente y la insuficiencia renal son indicadores de mortalidad en pacientes que nece-

TABLA 12. Indicadores de mal pronóstico en pacientes con endocarditis infecciosa (EI)

Características del paciente

Edad avanzada
EI sobre válvula protésica
Diabetes mellitus insulino dependiente
Comorbilidad (p. ej., debilidad, enfermedad cardiovascular, renal o pulmonar previa)

Presencia de complicaciones de la EI

Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia renal
Ictus
Shock séptico
Complicaciones perianulares

Microorganismo

Staphylococcus aureus
Hongos
Bacilos gramnegativos

Resultados ecocardiográficos

Complicaciones perianulares
Regurgitación de la válvula izquierda grave
Fracción de eyección ventricular izquierda inferior
Hipertensión pulmonar
Vegetaciones grandes
Disfunción protésica grave
Cierre prematuro de la válvula mitral y otros signos de presión diastólica elevada

sitan cirugía de urgencia¹⁰⁷. Como se puede prever, los pacientes con indicación de cirugía en los que no se puede proceder debido al prohibitivo riesgo de ésta tienen peor pronóstico¹⁵.

En resumen, la valoración pronóstica en el ingreso puede llevarse a cabo utilizando simples parámetros clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos y debería emplearse para elegir la mejor opción terapéutica.

H. TERAPIA ANTIMICROBIANA: PRINCIPIOS Y MÉTODOS

Principios generales

Un tratamiento eficaz de la EI depende de que los fármacos antimicrobianos eliminen el microbio. La cirugía contribuye eliminando el material infectado y drenando los abscesos. Los mecanismos de defensa del huésped son de poca ayuda. Esto explica que los regímenes bactericidas sean más eficaces que la terapia bacteriostática en los experimentos tanto con animales como con humanos^{108,109}.

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., con estreptococos orales) y eliminar

TABLA 13. Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa por estreptococos orales y estreptococos del grupo D^a

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)	Nivel de evidencia
Cepas totalmente susceptibles a la penicilina (CIM < 0,125 mg/l)			
Tratamiento estándar			
Penicilina G ^b	12-18 MU/día i.v. en 6 dosis	4 ^c	I B
o			
Amoxicilina ^d	100-200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4 ^c	I B
o			
Ceftriaxona ^e	2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis	4 ^c	I B
Dosis pediátricas^f			
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 igualmente divididas			
Ceftriaxona 100 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis			
Tratamiento de 2 semanas^g			
Penicilina G	12-18 MU/día i.v. en 6 dosis	2	I B
o			
Amoxicilina ^d	100-200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	2	I B
o			
Ceftriaxona ^e	2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	I B
con Gentamicina ^h	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	I B
o			
Netilmicina	4-5 mg/kg/día i.v. en 1 dosis	2	I B
Dosis pediátricas^f			
Penicilina, amoxicilina y ceftriaxona igual que arriba			
Gentamicina 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis o en 3 dosis igualmente divididas			
En pacientes alérgicos a los betalactámicos			
Vancomicina ⁱ	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4 ^c	I C
Dosis pediátricas^f			
Vancomicina 40 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis igualmente divididas			
Cepas relativamente resistentes a la penicilina (CIM 0,125-2 mg/l)			
Tratamiento estándar			
Penicilina G	24 MU/día i.v. en 6 dosis	4 ^c	I B
o			
Amoxicilina ^d	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4 ^c	I B
con			
Gentamicina ^h	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	
En pacientes alérgicos a los betalactámicos			
Vancomicina ⁱ	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4 ^c	I C
con			
Dosis pediátricas^f			
Igual que arriba			
Gentamicina ^h	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	

^aPara otras especies de estreptococos, véase el texto.^bPreferentemente en pacientes mayores de 65 años o con función renal deficiente.^cTerapia de 6 semanas en EVP.^dO ampicilina, misma dosificación que la amoxicilina.^ePreferentemente para terapia de pacientes externos.^fLas dosis pediátricas no deben exceder las de adultos.^gSólo si la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa no es complicada.^hLa función renal y las concentraciones de gentamicina en suero deben supervisarse una vez a la semana. Cuando se administra en una única dosis diaria, las concentraciones basales deben ser 1 mg/l y las concentraciones séricas tras la dosis (máximas, 1 h después de la inyección) deben ser 10-12 mg/l¹¹².ⁱLas concentraciones basales de vancomicina en suero deben alcanzar los 10-15 mg/l; tras la dosis, 30-45 mg/l (máximas, 1 h después de completarse la infusión).

los organismos problemáticos (p. ej., *Enterococcus* spp.).

Un importante impedimento para la muerte inducida por medicamento es la tolerancia al antibiótico bacteriano. Los microbios tolerantes no son resistentes, esto es, todavía son susceptibles al aumento de la inhibición por el fármaco, pero escapan a la muerte inducida por medicamento y pueden reanudar el crecimiento después del abandono del tratamiento. El crecimiento lento y los microbios durmientes manifiestan tolerancia fenotípica hacia la mayoría de los antimicrobianos (excepto la rifampicina hasta cierto punto). Están presentes en las vegetaciones y en las biopelículas —p. ej., en la endocarditis sobre válvula protésica (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 (durmiente). Las combinaciones de fármacos bactericidas son preferibles a la monoterapia contra los organismos tolerantes.

El tratamiento con fármacos para 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 similares, excepto para la EVP por estafilococo, en cuyo caso el régimen debería incluir rifampicina donde la cepa sea susceptible.

Para la EVN que necesita sustitución de la válvula por una prótesis durante la terapia antibiótica, el régimen antibiótico postoperatorio debería ser el mismo que el recomendado para la EVN, no el de la EVP. Tanto en la EVN como en la EVP, la duración del tratamiento se basa en el primer día de terapia antibiótica efectiva, no en el día de la cirugía. Después de la cirugía, hay que comenzar un nuevo tratamiento solamente si los cultivos valvulares son positivos^{109a}, basando la elección del antibiótico en la susceptibilidad del último extracto bacteriano recuperado.

Estreptococos orales susceptibles a la penicilina y estreptococos del grupo D

Los regímenes recomendados contra los estreptococos (CIM de penicilina $\leq 0,125$ mg/l) se resumen en la tabla 13^{3,7,110-112}. Se espera que el índice de curación sea $> 95\%$. En casos no complicados, se puede administrar una terapia más breve durante 2 semanas combinando penicilina o ceftriaxona con gentamicina o netilmicina^{113,114}. Los últimos dos estudios demostraron que la gentamicina y la netilmicina pueden administrarse una vez al día en pacientes con EI causada por estreptococos susceptibles y con función renal normal. La ceftriaxona sola o combinada con gentamicina o netilmicina administrada una vez al día es especialmente conveniente para la terapia de los pa-

cientes externos¹¹³⁻¹¹⁵. Los pacientes alérgicos a los betalactámicos deben recibir vancomicina. La teicoplanina se ha propuesto como una alternativa³ y requiere dosis de carga (6 mg/kg/12 h durante 3 días) seguidas de 6-10 mg/kg/día. La carga es crucial, ya que el fármaco está rodeado de las proteínas de suero ($\geq 98\%$) y penetra en las vegetaciones lentamente¹¹⁶. Sin embargo, sólo unos pocos estudios retrospectivos han valorado su eficacia en la EI por estreptococos¹¹⁷ y por enterococos¹¹⁸.

Estreptococos orales resistentes a la penicilina y estreptococos del grupo D

Los estreptococos orales resistentes a la penicilina se clasifican como relativamente resistentes (CIM 0,125-2 mg/l) y totalmente resistentes (CIM > 2 mg/l). Sin embargo, algunas guías de práctica clínica consideran que una CIM $> 0,5$ mg/l es totalmente resistente^{3,7,110}. Estos estreptococos resistentes están aumentando. Unos recientes y extensos grupos de cepas han informado de que más del 30% de los relativamente y totalmente resistentes son *S. mitis* y *S. oralis*^{118,119}. En cambio, más del 99% de los estreptococos del grupo D siguen siendo susceptibles a la penicilina. Las directrices de tratamiento para la EI por estreptococos resistentes a la penicilina dependen de las series retrospectivas. Compilando cuatro de ellas, 47/60 (78%) pacientes fueron tratados con penicilina G o ceftriaxona, en su mayoría combinadas con aminoglucósidos, y algunos con clindamicina o aminoglucósidos solos¹²⁰⁻¹²³. La mayoría de las CIM fueron ≥ 1 mg/l; 50 pacientes (83%) se curaron y 10 (17%) murieron. La muerte no estuvo relacionada con la resistencia, sino con las enfermedades subyacentes de los pacientes¹²². El resultado del tratamiento fue similar en la EVP y en la EVN¹²¹. Por lo tanto, la terapia antibiótica para los estreptococos orales resistentes y susceptibles a la penicilina es cualitativamente similar (tabla 13). Sin embargo, en los casos con resistencia a la penicilina, el tratamiento con aminoglucósidos puede prolongarse 3-4 semanas y no se recomiendan regímenes de terapia de corta duración. Se cuenta con poca experiencia con extractos altamente resistentes (CIM > 4 mg/l), y la vancomicina es preferible en tales circunstancias.

***Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta hemolíticos (grupos A, B, C y G)**

La EI por *S. pneumoniae* ha pasado a ser rara desde la introducción de los antibióticos. Está asociada a la meningitis en hasta el 30% de los casos¹²⁴, lo que requiere especial consideración en los casos con resistencia a la penicilina. El tratamiento de las cepas susceptibles a la penicilina (CIM $\leq 0,1$ mg/l)

es similar al de los estreptococos orales (tabla 13), excepto por el uso de la terapia de 2 semanas, que no ha sido investigada de manera oficial. Lo mismo es válido para las cepas resistentes a la penicilina (CIM > 1 mg/l) sin meningitis. En casos con meningitis, debe evitarse la penicilina porque penetra muy mal el líquido cefalorraquídeo, y hay que sustituirla por ceftriaxona o cefotaxima solas o en combinación con vancomicina¹²⁵.

La EI por estreptococos de los grupos A, B, C o G —incluidos el grupo de *S. milleri* (*S. constellatus*, *S. anginosus* y *S. intermedius*)— es relativamente rara¹²⁶. Los estreptococos del grupo A son uniformemente susceptibles a los betalactámicos, mientras que los otros subgrupos pueden manifestar resistencia. La EI por estreptococos del grupo B se asoció una vez al periodo periparto, pero ahora ocurre en adultos, sobre todo ancianos. Los estreptococos de los grupos B, C, G y de *S. milleri* producen abscesos y pueden requerir cirugía adyuvante¹²⁶. La mortalidad de la EI por el grupo B es muy alta y se recomienda cirugía cardíaca¹²⁷. El tratamiento antibiótico es similar al de los estreptococos orales (tabla 13), excepto que no se recomienda la terapia de corta duración.

Estreptococos nutricionalmente variables

Producen EI con un curso prolongado, asociada a elevados índices de complicaciones y de fracaso del tratamiento (hasta el 40%)¹²⁸, posiblemente debido al retraso en el diagnóstico y en el comienzo del tratamiento. Un reciente estudio informó de 8 casos con tratamiento eficaz con penicilina G o ceftriaxona más gentamicina¹²⁹; 7 pacientes tenían vegetaciones grandes (> 10 mm) y se sometieron a cirugía. Las recomendaciones antibióticas incluyen penicilina G, ceftriaxona o vancomicina durante 6 semanas, combinadas con un aminoglucósido durante al menos las primeras 2 semanas.

Staphylococcus aureus y estafilococos coagulasa negativos

S. aureus suele ser la causa de la EI aguda y destructiva, mientras que el ECN produce más infecciones valvulares prolongadas (excepto *S. lugdunensis* y algunos casos de *S. capitis*)^{130,131}. La tabla 14 resume las recomendaciones de tratamiento para *S. aureus* y ECN resistentes y susceptibles a la meticilina en la EI sobre válvula nativa y protésica. Hay que destacar que el beneficio de un aminoglucósido adicional en la EI por *S. aureus* no ha sido demostrado oficialmente^{132,133}. Es opcional durante los primeros 3-5 días de terapia en la EVN, y se recomienda en las primeras 2 semanas en la EVP. Se ha

propuesto el tratamiento de corta duración (2 semanas) y oral para la EI derecha sin complicaciones (véase también el apartado L), pero estos regímenes no son válidos para la EI izquierda.

La EVP por *S. aureus* supone un alto riesgo de mortalidad (> 45%)¹³⁴ y a menudo requiere una sustitución precoz de la válvula. Otras diferencias al compararla con la EVN son la duración total de la terapia, el uso adicional prolongado de aminoglucósidos y la adición de rifampicina. El uso de ésta se basa en su eficacia en el tratamiento de las prótesis ortopédicas infectadas¹³⁵ (en combinación con quinolonas) y en la prevención de la reinfección de las prótesis vasculares¹³⁶. Aunque el nivel de evidencia es malo, añadir rifampicina al tratamiento de la EVP por estafilococos es una práctica estándar, aunque el tratamiento puede estar asociado a resistencia microbiana, hepatotoxicidad e interacciones entre fármacos¹³⁷.

Estafilococos resistentes a la meticilina y resistentes a la vancomicina

El MRSA produce baja afinidad a la proteína plasmática (PFP) 2A, lo que confiere una resistencia cruzada a la mayoría de los betalactámicos. Suelen ser resistentes a múltiples antibióticos, y sólo queda la vancomicina como tratamiento para infecciones graves. Sin embargo, *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA) (CIM 4-16 mg/l) y el hetero-VISA (CIM ≤ 2 mg/l, pero con subpoblaciones que crecen en concentraciones más altas) han surgido por todo el mundo y están asociados a los fallos en el tratamiento de la EI¹³⁸. Además, en los últimos años se han aislado algunos *S. aureus* altamente resistentes a la vancomicina en pacientes infectados, lo que requiere nuevos planteamientos de tratamiento. Recientemente se ha aprobado un nuevo lipopéptido, la daptomicina (6 mg/kg/día i.v.) para la bacteriemia de *S. aureus* y de la EI derecha¹³⁹. Estudios observacionales indican que la daptomicina puede también considerarse en la EI izquierda y puede superar la resistencia a meticilina y vancomicina¹⁴⁰, aunque faltan estudios definitivos. Lo que es más importante, hay que administrar la daptomicina en dosis adecuadas para evitar mayor resistencia^{139,141}. Otras elecciones incluyen los betalactámicos más nuevos con una afinidad con la PBP2A relativamente buena, la quinupristina-dalfopristina con o sin betalactámicos^{142,143} y los betalactámicos más vancomicina¹⁴⁵. Estos casos precisan un manejo en colaboración con un especialista en enfermedades infecciosas.

Enterococcus spp.

La causa principal de la EI por enterococos es *Enterococcus faecalis* (el 90% de los casos) y, más

TABLA 14. Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus* spp.

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración	Nivel de evidencia
Válvulas nativas			
Estafilococos susceptibles a la meticilina			
(Flu)cloxacilina u Oxacilina con Gentamicina ^a	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	4-6 semanas	I B
	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	3-5 días	
Dosis pediátricas^b			
Oxacilina o (Flu)cloxacilina 200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis igualmente divididas			
Gentamicina 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 3 dosis igualmente divididas			
Pacientes alérgicos a la penicilina o estafilococos resistentes a la meticilina			
Vancomicina ^c con Gentamicina ^a	30 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	4-6 semanas	I B
	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	3-5 días	
Dosis pediátricas^b			
Vancomicina 40 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis igualmente divididas			
Válvulas protésicas			
Estafilococos susceptibles a la meticilina			
(Flu)cloxacilina u Oxacilina con Rifampicina ^d y Gentamicina ^e	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	≥ 6 semanas	I B
	1.200 mg/día i.v. o por vía oral en 2 dosis	≥ 6 semanas	
	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	2 semanas	
Dosis pediátricas^b			
Oxacilina y (flu)cloxacilina igual que arriba			
Rifampicina 20 mg/kg/día i.v. o por vía oral en 3 dosis igualmente divididas			
Pacientes alérgicos a la penicilina y estafilococos resistentes a la meticilina			
Vancomicina ^c con Rifampicina ^d y Gentamicina ^e	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	≥ 6 semanas	I B
	1.200 mg/día i.v. o por vía oral en 2 dosis	≥ 6 semanas	
	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	2 semanas	
Dosis pediátricas^b			
Igual que arriba			

^aEl beneficio clínico de la adición de gentamicina no se ha demostrado oficialmente. Su uso está asociado a una mayor toxicidad y por ello es opcional.

^bLas dosis pediátricas no deben exceder las de adultos.

^cLas concentraciones basales de vancomicina en suero deben alcanzar los 25-30 mg/l.

^dLa rifampicina aumenta el metabolismo hepático de la warfarina y otros fármacos. Se cree que tiene un papel especial en la infección de los dispositivos protésicos porque ayuda a eliminar la bacteria que se pega al material extraño¹³⁵. La rifampicina siempre debería utilizarse en combinación con otro fármaco antiestafilocócico efectivo para minimizar el riesgo de selección de mutaciones resistentes.

^eAunque el beneficio clínico de la gentamicina no se ha demostrado, todavía se recomienda para la EVP. La función renal y las concentraciones de gentamicina en suero deben supervisarse una vez a la semana (dos veces a la semana en pacientes con insuficiencia renal). Cuando se administra en tres dosis divididas, las concentraciones basales deben ser < 1 mg/l y las concentraciones tras la dosis (máximas, 1 h después de la inyección) deben ser de 3-4 mg/l¹¹².

raramente, *E. faecium* u otras especies. Plantean dos problemas importantes. En primer lugar, los enterococos son altamente tolerantes a la muerte inducida por antibióticos y su eliminación precisa

una administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones bactericidas sinérgicas de inhibidores de la pared celular y aminoglucósidos (tabla 15). En segundo lugar, pueden ser resistentes a

TABLA 15. Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus* spp.

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)	Nivel de evidencia
Cepa susceptible a los betalactámicos y a la gentamicina (para extractos resistentes, véase^{a-c})			
Amoxicilina con Gentamicina ^a	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	4-6 ^d	I B
	Dosis pediátricas^e Amoxicilina 300 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis igualmente divididas Gentamicina 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 3 dosis igualmente divididas	4-6	
o			
Ampicilina con Gentamicina ^a	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	4-6 ^d	I B
	Dosis pediátricas^e Ampicilina 300 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis igualmente divididas Gentamicina igual que arriba	4-6	
o			
Vancomicina ^a con Gentamicina ^a	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	6	I C
	Dosis pediátricas^e Vancomicina 40 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis igualmente divididas Gentamicina igual que arriba	6	

^aAlto nivel de resistencia a la gentamicina (CIM > 500 mg/l): si es susceptible a la estreptomina, sustituir la gentamicina por estreptomina 15 mg/kg/día en dos dosis igualmente divididas (I, A). Si no, prolongar la terapia con betalactámicos. Recientemente se propuso la combinación de ampicilina con ceftriaxona para *E. faecalis*¹⁴⁸ resistente a la gentamicina (IIa, B).

^bResistencia a los betalactámicos: a) si se debe a la producción de betalactámicos, sustituir la ampicilina por ampicilina-sulbactam o amoxicilina con amoxicilina-ácido clavulánico (I, C); b) si se debe a la alteración de la PBP5, aplicar regímenes basados en la vancomicina.

^cMultirresistencia a aminoglucósidos, betalactámicos y vancomicina: las alternativas propuestas son a) linezolid 2 × 600 mg/día i.v. o por vía oral durante al menos 8 semanas (IIa, C) (supervisar hemotoxicidad); b) quinupristina-dafopristina 3 × 7,5 mg/kg/día durante al menos 8 semanas (IIa, C), c) combinaciones de betalactámicos que incluyan imipenem más ampicilina o ceftriaxona más ampicilina durante al menos 8 semanas (IIb, C).

^dSe recomienda una terapia de 6 semanas para los pacientes con más de 3 meses de síntomas y en EVP.

^eSupervisar concentraciones séricas de los aminoglucósidos y la función renal, como se indica en la tabla 13.

^fLas dosis pediátricas no deben exceder las de adultos.

^gEn los pacientes alérgicos a los betalactámicos, supervisar las concentraciones de vancomicina en suero, como se indica en la tabla 13.

múltiples fármacos, entre ellos los aminoglucósidos, los betalactámicos (por modificación en la PBP5 y a veces en las betalactamasas) y la vancomicina¹⁴⁶.

Las cepas totalmente susceptibles a la penicilina (CIM de penicilina ≤ 8 mg/l) se tratan con penicilina G o ampicilina (o amoxicilina) combinada con gentamicina. La ampicilina (o amoxicilina) es preferible cuando las CIM son 2-4 veces más bajas. Las opciones prolongadas de gentamicina requieren una supervisión regular de las concentraciones del fármaco en suero y de las funciones renal y vestibular. Un estudio probó la eficacia de la administración a corto plazo de aminoglucósidos (2-3 semanas) en 74 (81%) de los 91 episodios de EI por enterococos¹⁴⁷. Esta opción puede considerarse en caso de que el tratamiento prolongado se vea limitado por la toxicidad.

El alto nivel de resistencia a la gentamicina es frecuente tanto en *E. faecalis* como en *E. faecium*¹⁴⁶. Una CIM > 500 mg/l está asociada a pérdida de si-

nergia bactericida con los inhibidores de la pared celular, y no deben utilizarse los aminoglucósidos en estas situaciones. La estreptomina puede permanecer activa en muchos casos y resulta útil como alternativa. Una opción descrita más recientemente contra *E. faecalis* resistente a la gentamicina es la combinación de ampicilina y ceftriaxona¹⁴⁸, que tienen sinergias para inhibir las PBP complementarias. De lo contrario, será necesario considerar opciones más prolongadas de betalactámicos o vancomicina.

La resistencia a betalactámicos y a vancomicina se observa sobre todo en *E. faecium*. Puesto que la resistencia doble es rara, se puede usar betalactámicos contra las cepas resistentes a la vancomicina y viceversa. Los resultados con quinupristina-dafopristina, linezolid, daptomicina y tigeciclina han sido diversos. Estas situaciones también requieren la experiencia de un especialista en enfermedades infecciosas.

Bacterias gramnegativas

1. Especies del grupo HACEK

Los bacilos gramnegativos del grupo HACEK son organismos exigentes que precisan investigaciones especializadas (véase también el apartado C). Las pruebas estándar para determinar la CIM son difíciles de interpretar debido a su lento crecimiento. Algunos bacilos del grupo HACEK producen betalactamasas, y por ello la ampicilina deja de ser la primera opción. En cambio, son susceptibles a la ceftriaxona, otras cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas (el tratamiento estándar es ceftriaxona 2 g/día durante 4 semanas). Si no producen betalactamasas, una opción es administrar ampicilina intravenosa (12 g/día en cuatro o seis dosis i.v.) más gentamicina (3 mg/kg/día divididos en dos o tres dosis) durante 4 semanas. El ciprofloxacino (2 × 400 mg/día i.v. o 1.000 mg/día por vía oral) es una opción menos válida^{149,150}.

2. Especies distintas de las HACEK

La Colaboración Internacional sobre Endocarditis (CIE) informó de la presencia de bacterias gramnegativas distintas de las HACEK en 49/2.761 (1,8%) casos de EI¹⁵¹. El tratamiento que se recomienda consiste en cirugía precoz más una terapia de larga duración (≥ 6 semanas) con combinaciones bactericidas de betalactámicos y aminoglucósidos, a veces con quinolonas o cotrimoxazol. Las pruebas bactericidas *in vitro* y la supervisión de las concentraciones antibióticas en suero pueden ser de ayuda. Debido a su rareza y su severidad, hay que manejar estas enfermedades con la colaboración de un especialista en enfermedades infecciosas.

Endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo

Las principales causas de la EICN se resumen en el apartado F¹⁵². Las opciones para el tratamiento aparecen en la tabla 16¹⁵³.

Hongos

Los hongos se observan con mayor frecuencia en la EVP y en la EI que afecta a los ADVP y a pacientes inmunodeficientes. Predominan *Candida* y *Aspergillus* spp., éste como causa de EICN. La mortalidad es muy alta (> 50%) y el tratamiento requiere terapia antimicótica doble y sustitución de la válvula¹⁵⁴. La mayoría de los casos se tratan con varias formas de la anfotericina B con o sin azoles, aunque informes recientes describen una terapia

eficaz con la nueva equinocandina caspofungina^{155,156}. El tratamiento supresivo con azoles orales se mantiene a menudo a largo plazo y a veces durante toda la vida.

Terapia empírica

El tratamiento de la EI debe comenzarse pronto. Deben tomarse tres series de hemocultivos a intervalos de 30 min antes de la iniciación de los antibióticos¹⁵⁷. La elección inicial del tratamiento empírico depende de varias consideraciones: *a*) si el paciente ha recibido terapia antibiótica previa o no; *b*) si la infección afecta a una válvula nativa o a una protésica (y si es así, cuándo ha tenido lugar la cirugía —EVP precoz frente a tardía—), y *c*) conocimiento de la epidemiología local, especialmente de la resistencia antibiótica y los patógenos específicos de cultivo negativo verdadero (tabla 16).

Los regímenes propuestos se resumen en la tabla 17. Los regímenes para la EVN y la EVP tardía deben cubrir estafilococos, estreptococos, especies del grupo HACEK y de *Bartonella*. Los regímenes para la EVP precoz deben cubrir los MRSA y los patógenos gramnegativos distintos de los HACEK.

Terapia antibiótica parenteral para la endocarditis infecciosa en pacientes ambulatorios

La terapia antibiótica parenteral en pacientes ambulatorios (OPAT) se utiliza en más de 250.000 pacientes al año en Estados Unidos¹⁵⁸. En el caso de la EI, debe emplearse para consolidar la terapia antimicrobiana una vez que se haya controlado las complicaciones graves relacionadas con la infección (p. ej., abscesos perivalvulares, insuficiencia cardíaca aguda, émbolos sépticos e ictus). Hay que distinguir dos fases en el proceso de la terapia antibiótica: una primera fase crítica (las primeras 2 semanas de terapia), durante la cual la OPAT tiene una indicación limitada, y una segunda fase de continuación (después de las primeras 2 semanas de terapia) en la que la OPAT puede ser factible. La tabla 18 resume las principales cuestiones que tratar cuando se plantea una OPAT para la EI¹⁵⁹. Los asuntos logísticos son decisivos y requieren educar al paciente y el personal para imponer su cumplimiento, la supervisión de la eficacia y los efectos adversos, el apoyo paramédico y social y facilitar el acceso al consejo médico. Si surgen problemas, el paciente debe dirigirse al personal médico informado que esté familiarizado con el caso y no a cualquier servicio de urgencias. En estas circunstancias, la OPAT se lleva a cabo igual de bien independientemente del contexto patogénico y clínico^{160,161}.

I. COMPLICACIONES E INDICACIONES PARA LA CIRUGÍA EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE VÁLVULA NATIVA IZQUIERDA

Parte 1. Indicaciones (*)

El tratamiento quirúrgico se utiliza en aproximadamente la mitad de los pacientes con EI debida a complicaciones graves⁷⁹. Las razones para considerar una cirugía precoz en la fase activa, es decir, mientras el paciente todavía está recibiendo el tratamiento antibiótico, se basan en evitar la insuficiencia cardíaca progresiva y el daño estructural irreversible causado por una infección grave y prevenir la embolia sistémica^{7,98,162-165}. Por otro lado, el tratamiento quirúrgico durante la fase activa de la enfermedad está asociada a un riesgo importante. La cirugía se justifica en los pacientes con características de alto riesgo que hacen que la posibilidad de cura con tratamiento antibiótico sea poco probable y que carecen de comorbilidades o complicaciones que hagan que la perspectiva de recuperación sea remota. La edad *per se* no es una contraindicación para la cirugía¹⁶⁶.

Se recomienda consultar cuanto antes con un cirujano cardíaco para determinar el mejor planteamiento terapéutico. La identificación de los pacientes que precisan cirugía precoz resulta complicada con mucha frecuencia. Cada caso debe ser individualizado y todos los factores asociados a un mayor riesgo deben identificarse en el momento del diagnóstico. A menudo la necesidad de cirugía está determinada por una combinación de varias características de alto riesgo¹⁶⁵.

En algunos casos, la cirugía debe practicarse por una emergencia (en las primeras 24 h) o de urgencia (en los primeros días), sin tomar en cuenta la duración del tratamiento antibiótico. En otros casos, la cirugía puede posponerse para permitir 1-2 semanas

de tratamiento bajo atenta observación clínica y ecocardiográfica antes de que se lleve a cabo el procedimiento quirúrgico electivo^{165,167}.

Las tres indicaciones principales para la cirugía precoz en la EI son la insuficiencia cardíaca, la infección incontrolada y la prevención de eventos embólicos (tabla 19).

Insuficiencia cardíaca

1. Insuficiencia cardíaca en la endocarditis infecciosa

La insuficiencia cardíaca es la más frecuente complicación de la EI y la indicación más común para la cirugía en la EI⁷⁹. Se observa insuficiencia cardíaca en un 50-60% de todos los casos y más a menudo cuando la EI afecta a la válvula aórtica (29%) que a la mitral (20%)⁷. La insuficiencia cardíaca puede ser la consecuencia de insuficiencia aórtica o mitral severa, fístulas cardíacas o, rara vez, obstrucción valvular, cuando una vegetación grande obstruye parcialmente el orificio valvular.

La lesión más característica que produce insuficiencia cardíaca en la EVN es la destrucción valvular, que causa una regurgitación aguda⁹² que puede ocurrir como resultado de una ruptura de cuerdas mitral, rotura de la valva (valva flotante), perforación de la valva o interferencia de la concentración de vegetación con el cierre de la valva. Una situación especial es la infección secundaria¹⁶⁸ de la valva mitral anterior asociada a una EI primaria aórtica con regurgitación aórtica. La resultante formación de un aneurisma en el lado auricular de la valva mitral más tarde puede producir una perforación mitral.

La presentación clínica de la insuficiencia cardíaca puede incluir disnea grave, edema pulmonar y shock cardíaco. Además de los hallazgos clínicos, la ETT es de crucial importancia para la evaluación inicial y el seguimiento. En la EI con regurgitación aguda, las velocidades del flujo regurgitante con frecuencia son bajas con un breve tiempo de deceleración, ya que las presiones en la aurícula izquierda (regurgitación mitral) o en el ventrículo izquierdo (regurgitación aórtica) se igualan con rapidez. El tamaño de la cámara suele ser normal. La perforación valvular, las lesiones mitrales secundarias y los aneurismas se evalúan mejor con una ETE^{169,170}. La sospecha de una obstrucción valvular aumenta con un gradiente transvalvular elevado en la ETT. La ecocardiografía también tiene una utilidad más general para la valoración hemodinámica de la disfunción valvular, la medición de la presión de la arteria pulmonar y la valoración y la observación de la función sistólica ventricular izquierda y de las presiones de llenado cardíaco izquierda y derecha^{171,172}. La fracción aminoterminal del pép-

(*) Las indicaciones de cirugía están bien detalladas y sintetizadas, con tablas de gran claridad y sencillez. Una novedad de las presentes guías es la definición de las razones que hacen necesaria la cirugía en un paciente con endocarditis: los problemas hemodinámicos, los derivados de complicaciones de la infección y la prevención de embolias. En referencia a este último aspecto, se define el papel del tamaño de las vegetaciones y se señala que la cirugía basada en este único parámetro únicamente es aconsejable si se considera la posibilidad de tratamiento valvular conservador con técnicas de reparación. La segunda novedad son las orientaciones sobre el momento más adecuado para proceder a la intervención. Éste es un aspecto sin duda importante que no había sido tratado en ninguna de las guías de endocarditis existentes. Obviamente, no hay datos publicados que avalen con claridad estas recomendaciones. Sin embargo, el grupo de expertos considera que la implementación de tales indicaciones y momentos quirúrgicos va a redundar en una mejora en el pronóstico de los pacientes. Una publicación muy reciente así parece señalarlo¹.

¹Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2009 Mar 26 [Epub ahead of print].

TABLA 16. Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo

Patógenos	Terapia propuesta	Resultado del tratamiento ^a
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclina (200 mg/24 h) más cotrimoxazol (960 mg/12 h) más rifampicina (300-600 mg/24 h) durante al menos 3 meses ^b por vía oral	Tratamiento eficaz definido como un anticuerpo bajo título < 1:60
<i>Coxiella burnetii</i> (agente de la fiebre Q)	Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxycloquinolona (200-600 mg/24 h) ^c por vía oral o Doxiciclina (200 mg/24 h) más quinolona (ofloxacino, 400 mg/24 h) por vía oral (> 18 meses de tratamiento)	Tratamiento eficaz definido como IgG antifase I bajo título < 1:200, e IgA e IgM bajo título < 1:50
<i>Bartonella</i> spp.	Ceftriaxona (2 g/24 h) o ampicilina (o amoxicilina) (12 g/24 h) i.v. o Doxiciclina (200 mg/24 h) por vía oral durante 6 semanas más Gentamicina (3 mg/24 h) o netilmicina i.v. (durante 3 semanas) ^d	Tratamiento eficaz esperado en ≥ 90%
<i>Legionella</i> spp.	Eritromicina (3 g/24 h) i.v. durante 2 semanas, luego por vía oral durante 4 semanas más Rifampicina (300-1.200 mg/24 h) o ciprofloxacino (1,5 g/24 h) por vía oral durante 6 semanas	Tratamiento óptimo desconocido. Debido a la alta susceptibilidad, probablemente las quinolonas deberían incluirse
<i>Mycoplasma</i> spp.	Fluoroquinolonas más nuevas (más de 6 meses de tratamiento)	Tratamiento óptimo desconocido
<i>Tropheryma whippelii</i>^f (agente de la enfermedad de Whipple)	Cotrimoxazol Penicilina G (1,2 MU/24 h) y estreptomina (1 g/24 h) i.v. durante 2 semanas, luego cotrimoxazol por vía oral durante 1 año o Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxycloquinolona (200-600 mg/24 h) ^c por vía oral durante al menos 18 meses	Tratamiento a largo plazo, duración óptima desconocida

^aDebido a la falta de series extensas, se desconoce la duración óptima del tratamiento de la EI causada por estos patógenos. Las duraciones presentadas se basan en los informes de casos seleccionados.

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

^cDoxiciclina más hidroxycloquinolona (con supervisión de la concentración de hidroxycloquinolona en suero) es superior a la doxiciclina sola y a la doxiciclina más fluoroquinolona.

^dSe conocen varios regímenes terapéuticos, que incluyen las aminopenicilinas y las cefalosporinas combinadas con aminoglucósidos, doxiciclina, vancomicina y quinolonas. Las dosificaciones son para la EI por estreptococo y por enterococo (tablas 13 y 15)^{383,384}.

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

^fEl tratamiento de la EI de Whipple sigue siendo sumamente empírico. La terapia a largo plazo (> 1 año) con cotrimoxazol ha resultado eficaz. El interferón alfa desempeña un papel protector en las infecciones intracelulares y se ha propuesto como terapia en la enfermedad de Whipple^{385,386}.

Adaptado de Brouqui et al¹⁵³.

tido natriurético tipo B (NT-proBNP) tiene un uso potencial en el diagnóstico y la observación de la insuficiencia cardíaca en la EI¹⁷³.

La insuficiencia cardíaca puede evolucionar de leve a moderada durante el tratamiento, y dos tercios de estos casos ocurren durante la fase activa de la enfermedad⁷. La insuficiencia cardíaca moderada-grave es el indicador más importante de la mortalidad hospitalaria en los primeros 6 meses^{7,68,98,174,175}.

2. Indicaciones y momento de cirugía en presencia de insuficiencia cardíaca en la endocarditis infecciosa (tabla 19)

La insuficiencia cardíaca indica la necesidad de cirugía en la mayoría de los pacientes con EI⁷ y es el principal indicador de cirugía de urgencia^{107,165}. La cirugía es aconsejable en los pacientes con insuficiencia cardíaca causada por insuficiencia aórtica

TABLA 17. Regímenes antibióticos propuestos para el tratamiento empírico inicial de la endocarditis infecciosa sin haber identificado el patógeno

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)	Nivel de evidencia	Comentarios	
Válvulas nativas					
Ampicilina-sulbactam o Amoxicilina-ácido clavulánico	12 g/día i.v. en 4 dosis	4-6	IIb C	Los pacientes con EI con hemocultivo negativo deberían tratarse en la consulta de un especialista en enfermedades infecciosas Para pacientes que no toleran los betalactámicos Ciprofloxacino no es uniformemente activo contra <i>Bartonella</i> spp. La adición de doxiciclina (véase tabla 16) es una opción si <i>Bartonella</i> spp es probable	
Gentamicina ^a Vancomicina ^b	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis 30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4-6	IIb C		
Gentamicina ^a con Ciprofloxacino	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis 1.000 mg/día por vía oral en 2 dosis u 800 mg/día i.v. en 2 dosis	4-6			
Válvulas protésicas (precoz, < 12 meses tras cirugía)					
Vancomicina ^b con ^a	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	6	IIb C		Si no hay respuesta clínica, se puede plantear la cirugía y tal vez la extensión del espectro antibiótico para incluir los patógenos gramnegativos
Gentamicina con Rifampicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis 1.200 mg/día por vía oral en 2 dosis	2			
Válvulas protésicas (tardío, < 12 meses tras cirugía) Igual que para las válvulas nativas					

^{a,b}Supervisar las dosificaciones de gentamicina y vancomicina como se indica en las tablas 13 y 14.

TABLA 18. Criterios que determinan la idoneidad de la terapia antibiótica parenteral en pacientes ambulatorios (OPAT) para la endocarditis infecciosa

Fase del tratamiento	Directrices de uso
Fase crítica (semanas 0-2)	Durante esta fase surgen complicaciones El tratamiento del paciente interno es preferente en esta fase <u>Considerar OPAT</u> : si hay estreptococos orales, paciente estable, sin complicaciones
Fase de continuación (más de 2 semanas)	<u>Considerar OPAT</u> : si es estable médicamente <u>No considerar OPAT</u> : si hay insuficiencia cardiaca, características ecocardiográficas preocupantes, signos neurológicos o deficiencia renal
Esencial para la OPAT	Educación al paciente y al personal Evaluaciones regulares después del alta (enfermeros 1/día; médico a cargo, 1-2/semana) Es preferible el programa dirigido por el médico, sin modelo de infusión en casa

Adaptado de Andrews et al¹⁵⁹.

o mitral grave, fístulas intracardiacas o por obstrucción valvular causada por vegetaciones. La cirugía también es aconsejable en los pacientes con regurgitación aórtica o mitral aguda grave sin insuficiencia cardiaca clínica pero con signos ecocardiográficos de presión diastólica final ventricular izquierda elevada (cierre precoz de la válvula mitral), presión auricular izquierda alta o hipertensión pulmonar moderada o grave.

La cirugía debe realizarse con base en una emergencia, sin tomar en cuenta el estado de la infección, cuando los pacientes tienen un edema pulmonar persistente o un shock cardiogénico a pesar de la terapia médica. Debe llevarse a cabo como cirugía de urgencia cuando la insuficiencia cardiaca es menos grave. En pacientes con una insuficiencia valvular grave bien tolerada, se recomienda el manejo con antibióticos bajo estricta observación clínica.

TABLA 19. Indicaciones y momento de cirugía en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda

Recomendaciones: indicaciones para la cirugía	Momento ^a	Clase ^b	Nivel ^c
A. Insuficiencia cardíaca			
El aórtica o mitral con regurgitación aguda grave u obstrucción de la válvula que causa edema pulmonar persistente o shock cardiogénico	Emergencia	I	B
El aórtica o mitral con fístula en cámara cardíaca o pericardio que causa edema pulmonar persistente o shock	Emergencia	I	B
El aórtica o mitral con regurgitación aguda grave u obstrucción de la válvula e insuficiencia cardíaca persistente o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica (cierre mitral precoz o hipertensión pulmonar)	Urgencia	I	B
El aórtica o mitral con regurgitación grave y sin insuficiencia cardíaca	Electiva	Ila	B
B. Infección incontrolada			
Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación en aumento)	Urgencia	I	B
Fiebre persistente y hemocultivos positivos > 7-10 días	Urgencia	I	B
Infección causada por hongos u organismos multirresistentes	Urgencia/electiva	I	B
C. Prevención de embolias			
El aórtica o mitral con vegetaciones grandes (> 10 mm) con uno o más episodios embólicos a pesar de la terapia antibiótica adecuada	Urgencia	I	B
El aórtica o mitral con vegetaciones grandes (> 10 mm) y otros indicadores de evolución complicada (insuficiencia cardíaca, infección persistente, absceso)	Urgencia	I	C
Vegetaciones muy grandes aisladas (> 15 mm) ^d	Urgencia	IIb	C

^aCirugía de emergencia: cirugía llevada a cabo en las primeras 24 h, cirugía de urgencia: en unos pocos días, cirugía electiva: después de al menos 1 o 2 semanas de terapia antibiótica.

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

^dLa cirugía será la mejor opción si el procedimiento que protege la válvula nativa es factible.

nica y ecocardiográfica. La cirugía debe considerarse después de la curación de la EI, según la tolerancia de la lesión valvular y conforme a las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica del Manejo de la Cardiopatía Valvular de la ESC¹⁷⁶.

En resumen, la insuficiencia cardíaca es la complicación más frecuente y grave de la EI. A menos que haya comorbilidades, la insuficiencia cardíaca indica cirugía precoz en pacientes con EVN.

Infección incontrolada

La infección incontrolada es la segunda causa más frecuente de cirugía⁷⁹ e incluye la infección persistente (> 7-10 días), la infección causada por organismos resistentes y la infección incontrolada localmente.

1. Infección persistente

La fiebre persistente es un problema frecuente observado durante el tratamiento de la EI. Normalmente, la temperatura se normaliza a los 5-10 días con terapia antibiótica específica. La fiebre persistente puede estar relacionada con varios motivos, como terapia antibiótica inadecuada, organismos resistentes, líneas infectadas, infección localmente incontrolada, complicaciones embólicas o ubicación extracardiaca de la infección y

reacción adversa a los antibióticos³. El manejo de la fiebre persistente incluye sustitución de las líneas intravenosas, repetición de las mediciones del laboratorio, hemocultivos, ecocardiografía y búsqueda de un foco de infección intracardiaco o extracardiaco.

2. Extensión perivalvular en la endocarditis infecciosa

La extensión perivalvular de la EI es la causa más frecuente de infección incontrolada y está asociada a mal pronóstico y una alta probabilidad de necesidad de cirugía. Las complicaciones perivalvulares incluyen formación de abscesos, pseudoaneurismas y fístulas (tabla 9)^{177,178}.

El absceso perivalvular es más común en la EI aórtica (un 10-40% en la EI sobre válvula nativa)^{3,179-181} y muy frecuente en la EVP (56-100%)^{3,7}. En la EI mitral, los abscesos perivalvulares suelen ser laterales o posteriores¹⁸². En la EI aórtica, la extensión perivalvular ocurre con mayor frecuencia en la fibrosa intervalvular mitral-aórtica¹⁸³. Estudios ecocardiográficos en serie han demostrado que la formación de abscesos es un proceso dinámico que comienza con el ensanchamiento de la pared de la raíz aórtica y llega hasta el desarrollo de la fístula¹⁸⁴. En un estudio, los más importantes factores de riesgo de complicaciones perivalvulares re-

sultaron ser la válvula protésica, la ubicación aórtica y la infección por ECN¹⁸¹.

Los pseudoaneurismas y las fistulas son complicaciones graves de la EI y con frecuencia están asociadas a daño valvular y perivalvular severo¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. Se sabe que la frecuencia de formación de fístula en la EI es del 1,6%, y que *S. aureus* es el organismo más comúnmente asociado (46%)¹⁸⁸. A pesar del alto índice de cirugía en esta población (87%), la mortalidad hospitalaria continúa siendo elevada (41%)¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Otras complicaciones causadas por una extensión de la infección grave son menos frecuentes, entre ellas defecto septal ventricular, bloqueo auriculoventricular de tercer grado y síndrome coronario agudo^{177,178,189}.

La extensión perivalvular debería sospecharse en casos con fiebre inexplicada persistente o nuevo bloqueo auriculoventricular. Por lo tanto, hay que practicar frecuentes ECG durante el seguimiento, especialmente en la EI aórtica. La ETE es la técnica de elección para el diagnóstico y el seguimiento de todas las complicaciones perivalvulares, mientras que la sensibilidad de la ETT es < 50%¹⁷⁹⁻¹⁸³ (véase el apartado F). En efecto, la extensión perivalvular se descubre con frecuencia en una ETE sistemática. Sin embargo, los abscesos pequeños pueden pasar inadvertidos, incluso con una ETE, sobre todo los de localización mitral en caso de calcificación anular⁷⁴.

3. Indicaciones y momento de cirugía en presencia de infección incontrolada en la endocarditis infecciosa (tabla 19)

Infección persistente. En algunos casos de EI, los antibióticos solos resultan insuficientes para eliminar la infección. La cirugía es aconsejable cuando la fiebre y los cultivos sanguíneos positivos persisten durante varios días (> 7-10 días) a pesar del régimen antibiótico apropiado y cuando se han excluido los abscesos extracardiacos (esplénicos, vertebrales, cerebrales o renales) y otras causas de fiebre.

Signos de infección localmente incontrolada. Incluyen aumento del tamaño de la vegetación, formación de absceso, pseudoaneurisma o creación de fistulas^{186,190,191}. La fiebre persistente también se presenta a menudo, y se recomienda la cirugía tan pronto como sea posible. En raras ocasiones, cuando no existen otros motivos para la cirugía y la fiebre se controla fácilmente con antibióticos, los abscesos pequeños o los pseudoaneurismas pueden tratarse de manera conservadora con estrecho seguimiento clínico y ecocardiográfico.

Infección por microorganismos rara vez curados con terapia antimicrobiana. La cirugía está indicada

en la EI micótica^{154,155}. La cirugía está indicada en la EI causada por organismos multirresistentes, como MRSA o enterococos resistentes a la vancomicina, y también en las infecciones raras causadas por bacterias gramnegativas. En la EVN causada por *S. aureus*, la cirugía es aconsejable si no hay una respuesta precoz favorable a los antibióticos^{134,192,193}.

En resumen, la infección incontrolada se relaciona más frecuentemente con la extensión perivalvular u organismos «difíciles de tratar». A menos que haya comorbilidades, la infección localmente incontrolada indica cirugía precoz en los pacientes con EVN.

Prevención de la embolia sistémica

1. Eventos embólicos en la endocarditis infecciosa

Los eventos embólicos son una complicación de la EI relacionada con la frecuente migración de las vegetaciones cardíacas, que supone riesgo vital. El cerebro y el bazo son las ubicaciones más comunes de embolia en la EI izquierda, mientras que la embolia pulmonar es frecuente en la EI sobre válvula nativa derecha y sobre cable de marcapasos. El ictus es una complicación grave y está asociada a elevadas morbilidad y mortalidad¹⁹⁴. En cambio, los eventos embólicos pueden ser totalmente asintomáticos en un 20% de los pacientes con EI, sobre todo los émbolos que afectan a la circulación esplénica o cerebral y pueden diagnosticarse con técnicas de imagen no invasivas¹⁹⁵. Así, la TC sistémica abdominal o cerebral puede resultar de utilidad. Sin embargo, deberían emplearse con precaución los medios de contraste en pacientes con insuficiencia renal o inestabilidad hemodinámica, debido al riesgo de empeoramiento renal en combinación con la nefrotoxicidad antibiótica.

El riesgo embólico general es muy alto en la EI, y se producen eventos en un 20-50% de los pacientes¹⁹⁵⁻²⁰³. No obstante, el riesgo de nuevos eventos (que se presenten después de haber iniciado la terapia antibiótica) es sólo de un 6-21%^{168,196,200}. Un reciente estudio del grupo de CIE²⁰⁴ demostró que la incidencia de ictus en pacientes que recibían una terapia antimicrobiana adecuada era de 4,8 pacientes/1.000 días de primera semana de terapia, disminuía a 1,7/1.000 días de segunda semana y seguía en disminución a partir de ahí.

2. Predicción del riesgo embólico

La ecocardiografía desempeña un papel clave a la hora de pronosticar los eventos embólicos^{68,200-205}, aunque el pronóstico sigue siendo difícil en cada paciente. Hay varios factores asociados al mayor riesgo de embolia, que incluyen el tamaño y la movilidad de

las vegetaciones^{68,195,199-207}, la ubicación de la vegetación en la válvula mitral¹⁹⁹⁻²⁰³, el mayor o menor tamaño de la vegetación en terapia antibiótica^{200,207}, ciertos microorganismos en particular (estafilococos²⁰⁰, *Streptococcus bovis*^{16,208}, *Candida* spp.), embolia previa²⁰⁰, EI multivalvular¹⁹⁹ y marcadores biológicos²⁰⁹; de ellos, el tamaño y la movilidad de las vegetaciones son los más potentes indicadores independientes de un nuevo evento embólico⁶⁸. Los pacientes con vegetaciones de longitud > 10 mm tienen mayor riesgo de embolia^{68,195,203} y el riesgo es incluso mayor en pacientes con vegetaciones muy grandes (> 15 mm) y móviles, especialmente en la EI por estafilococos que afecta a la válvula mitral²⁰⁰.

Es necesario volver a recalcar que el riesgo de una nueva embolia es mayor durante los primeros días después de haber comenzado la terapia antibiótica y que luego va disminuyendo rápidamente, sobre todo una vez pasadas 2 semanas^{196,200,204,210}, aunque algún riesgo persiste por tiempo indefinido mientras las vegetaciones continúen presentes. Por este motivo, los beneficios de la cirugía para prevenir la embolia son mayores durante la primera semana de la terapia antibiótica, cuando el riesgo embólico alcanza su punto más alto.

3. Indicaciones y momento de cirugía para prevenir la embolia en la endocarditis infecciosa (tabla 19)

Impedir los eventos embólicos es difícil, ya que la mayor parte de ellos tiene lugar antes del ingreso¹⁹⁵. El mejor medio para reducir el riesgo de un evento embólico es la rápida iniciación de una terapia antibiótica adecuada¹⁹⁵. Aunque esperanzadora^{211,212}, la adición de una terapia antiplaquetaria no redujo el riesgo de embolia en el único estudio aleatorizado publicado²¹³.

El papel exacto de la cirugía precoz a la hora de prevenir los eventos embólicos aún resulta polémico. En la EuroHeart Survey (Informe Europeo sobre Salud Cardíaca), el tamaño de la vegetación fue una de las razones para la cirugía en el 54% de los pacientes con EVN y en el 25% de las EVP⁷⁹, pero rara vez resultó ser el único motivo. Nunca se ha probado la utilidad de la cirugía precoz en esta situación. Así, la decisión de operar pronto para prevenir la embolia debe tener en cuenta la presencia de eventos embólicos previos, otras complicaciones de la EI, el tamaño y la movilidad de la vegetación, la probabilidad de cirugía conservadora y la duración de la terapia antibiótica¹⁶⁵. Los beneficios generales de la cirugía se deben contraponer a los riesgos operatorios y deben considerar el estado clínico y la comorbilidad del paciente.

Las principales indicaciones y el momento de cirugía con el fin de prevenir la embolia en la EVN

aparecen en la tabla 19. La cirugía está indicada en los pacientes con vegetaciones grandes (> 10 mm) que ya hayan sufrido uno o más eventos embólicos clínicos o silentes a pesar de la terapia antibiótica adecuada⁶⁸. En ausencia de embolia, la cirugía está indicada en pacientes con vegetaciones grandes (> 10 mm) y otros indicadores de una evolución complicada (insuficiencia cardíaca, infección persistente a pesar de la terapia antibiótica adecuada, absceso), especialmente si la vegetación está situada en la válvula mitral. En estas situaciones, una vegetación grande favorece la cirugía precoz. Hay que considerar la cirugía en pacientes con vegetaciones aisladas muy grandes (> 15 mm) en la válvula aórtica o mitral, aunque esta decisión es más difícil de tomar y debe ser individualizada con mucho cuidado, conforme a la probabilidad de cirugía conservadora⁶⁸.

La cirugía que se practica para prevenir la embolia debe llevarse a cabo muy pronto, durante los primeros días después de haber iniciado la terapia antibiótica (cirugía de urgencia), ya que el riesgo de embolia es más elevado en ese momento^{68,200}.

En resumen, la embolia es muy frecuente en la EI: la complica en un 20-50% de los casos, pero disminuye la incidencia a un 6-21% después del comienzo de la terapia antibiótica. El mayor riesgo de embolia tiene lugar durante las primeras 2 semanas de terapia antibiótica y está claramente relacionado con el tamaño y la movilidad de la vegetación. El riesgo aumenta con vegetaciones grandes (> 10 mm) y es especialmente alto con vegetaciones muy grandes (> 15 mm) y con mucha movilidad. La decisión de operar con rapidez para prevenir la embolia siempre es complicada y concreta para cada paciente individual. Los factores rectores incluyen el tamaño y la movilidad de la vegetación, embolia previa, tipo de microorganismo y duración de la terapia antibiótica.

Parte 2. Principios, métodos y resultados inmediatos de la cirugía

Manejo preoperatorio y perioperatorio

1. Angiografía coronaria

La angiografía coronaria se recomienda conforme a la Guía de Práctica Clínica del Manejo de la Cardiopatía Valvular de la ESC¹⁷⁶ en varones mayores de 40 años, en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular o antecedentes de enfermedad de la arteria coronaria. Las excepciones surgen cuando hay vegetaciones aórticas grandes que puedan desplazarse o cuando la cirugía de emergencia es necesaria. En estas situaciones, la TC de alta resolución puede emplearse para descartar una enfermedad importante de la arteria coronaria¹⁷⁶.

2. Infección extracardiaca

Si se ha identificado un foco de infección primaria que puede ser la causa de la EI, se debe eliminarlo antes de la intervención quirúrgica cardiaca, a no ser que la cirugía valvular sea de urgencia.

3. Ecocardiografía intraoperatoria

La ETE intraoperatoria es sumamente útil para determinar la ubicación y el grado exactos de la infección, guiar la cirugía, valorar los resultados y ayudar en el primer seguimiento postoperatorio²¹⁴.

Enfoque y técnicas quirúrgicas

Los dos objetivos primordiales de la cirugía son la eliminación total de los tejidos infectados y la reconstrucción de la morfología cardiaca, incluso con reparación o sustitución de las válvulas afectadas.

Cuando la infección se encuentra limitada a las cúspides o a las valvas valvulares, puede emplearse cualquier método para reparar o sustituir la válvula. Sin embargo, la reparación de la válvula es el método preferido siempre que resulte posible, especialmente cuando la EI afecta a la válvula mitral o a la tricúspide^{215,216}. Las perforaciones en una única cúspide o valva valvular pueden repararse con un parche autólogo tratado con glutaraldehído o con un parche de pericardio bovino.

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

Las prótesis mecánicas o biológicas tienen una mortalidad operatoria similar²¹⁷. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo no se inclina por ningún sustituto valvular concreto, pero sí recomienda un planteamiento adaptado a cada paciente individual y su situación clínica. El uso de material extraño debería mantenerse en el mínimo posible. Los abscesos pequeños pueden ser cerrados directamente, pero hay que permitir que las cavidades más largas drenen hacia el pericardio o la circulación.

En la EI sobre válvula mitral, la reparación eficaz de la válvula es posible con equipos experimentados en hasta el 80% de los pacientes, aunque dicha eficacia no puede igualarse en los centros no especialistas²¹⁸. La regurgitación mitral residual debería evaluarse utilizando una ETE intraoperatoria. Los defectos del tejido mitral subanular, anular o supraanular se reparan preferentemente con un parche autólogo o de pericardio bovino, quedando la válvula protésica bien firme a los anillos reconstruidos/reforzados, si fuera necesario. La elección de la técnica depende de la extensión vertical del defecto de

la lesión/tejido²¹⁹⁻²²¹. Se ha propuesto el uso de aloinjertos de la válvula mitral y de autoinjertos pulmonares (procedimiento de Ross)^{222,223}, pero su aplicación está limitada por la poca disponibilidad y la dificultad de la técnica quirúrgica.

En la EI aórtica, la técnica de elección para realizar la sustitución de la válvula aórtica es la prótesis mecánica o biológica. Se ha propuesto el uso de aloinjertos criopreservados o esterilizados para reducir el riesgo de infección persistente o recurrente^{224,225}. Sin embargo, las prótesis mecánicas y los aloinjertos se superan, con mejorada durabilidad²²⁶⁻²²⁸. Los aloinjertos o los xenoinjertos sin *stent* pueden preferirse en la EVP o en casos de destrucción extensa de la raíz aórtica con discontinuidad a ortoventricular^{224,225,227,229}. En manos expertas, el procedimiento de Ross puede practicarse en niños y adolescentes para facilitar el crecimiento y en adultos jóvenes para ampliar la durabilidad^{230,231}.

Se ha propuesto un aloinjerto monobloque aortomitral como opción quirúrgica para la EI bivalvular de envergadura²³². El trasplante cardiaco puede considerarse en casos extremos en los que han fallado repetidos procedimientos operatorios para eliminar la EVP persistente o recurrente²³³.

Mortalidad operatoria, morbilidad y complicaciones postoperatorias

La mortalidad perioperatoria y la morbilidad varían según el tipo de agente infeccioso, el grado de destrucción de las estructuras cardiacas, el grado de disfunción ventricular izquierda y el estado hemodinámico del paciente en el momento de la cirugía. En la actualidad, la mortalidad operatoria en la EI se encuentra entre el 5 y el 15%²³⁴⁻²³⁹. Un estudio reciente ha demostrado que la mortalidad hospitalaria es del 15% cuando hay que realizar la cirugía dentro de la primera semana de terapia antimicrobiana, con riesgos de recurrencia y de disfunción valvular postoperatoria no infecciosa del 12 y el 17% respectivamente²³⁹. En casos menos complejos, en los que la enfermedad se limita a las estructuras valvulares y permite la extirpación completa del tejido infectado, la mortalidad debería ser similar a la de la cirugía valvular habitual. La causa de muerte suele ser multifactorial, pero las razones principales son la insuficiencia multiorgánica, la insuficiencia cardiaca, la sepsis incurable, las coagulopatías y el ictus²³⁷.

Las complicaciones postoperatorias inmediatas son relativamente comunes. Entre las más frecuentes se encuentran coagulopatía grave que requiere tratamiento con factores coagulantes, reexploración torácica en busca de hemorragia o taponamiento, insuficiencia renal que requiere hemodiálisis, ictus, síndrome de bajo gasto cardiaco,

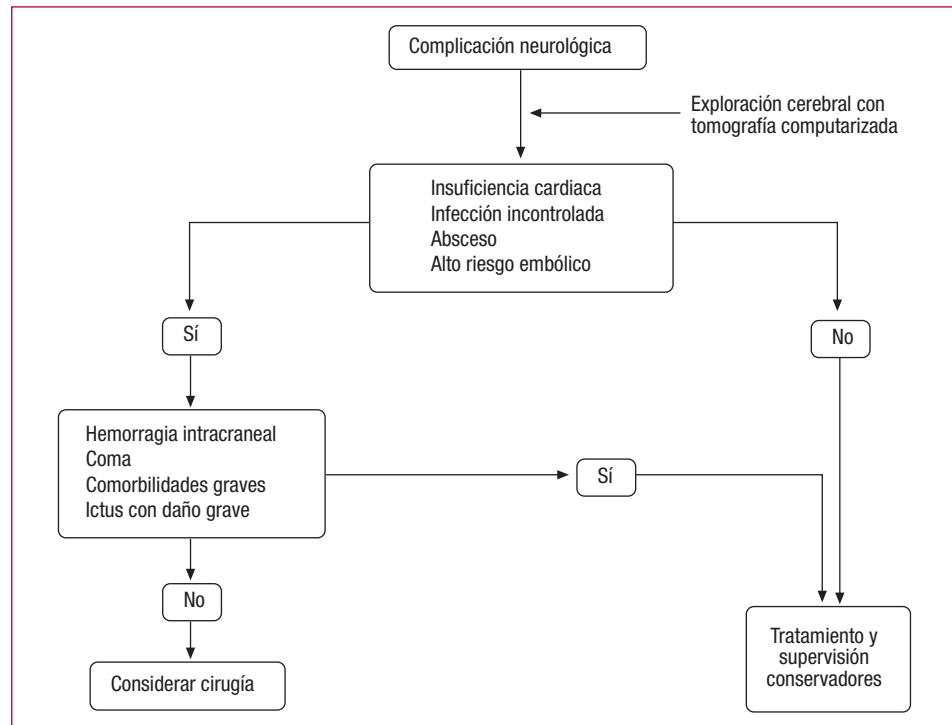


Fig. 3. Estrategia terapéutica para pacientes con endocarditis infecciosa y complicaciones neurológicas.

neumonía y bloqueo auriculoventricular después de la resección radical de un absceso de la raíz aórtica con necesidad de implante de marcapasos^{235,237}. Un ECG postoperatorio que demuestra un bloqueo de la rama izquierda del haz de His indica la necesidad de un marcapasos postoperatorio permanente¹⁰⁴.

J. OTRAS COMPLICACIONES DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Parte 1. Complicaciones neurológicas, terapia antitrombótica (*)

Complicaciones neurológicas

Aparecen eventos neurológicos en un 20-40% de todos los pacientes con EI y son consecuencia principalmente de la embolización de vegetaciones^{194,240,241}. El espectro clínico de estas complicaciones es amplio e incluye ictus isquémico o hemorrágico, ataques isquémicos transitorios, embolia cerebral asintomática, aneurisma infeccioso sintomático o asintomático, abscesos cerebrales, meningitis, encefalopatía tóxica y accidente cerebrovascular. *Staphylococcus aureus* causa índices totales de complicaciones neu-

rológicas más altos^{194,240}. Está asociado a un exceso de mortalidad, sobre todo en caso de ictus^{98,194}. Un diagnóstico rápido y comenzar con los antibióticos apropiados son de vital importancia para prevenir una complicación neurológica inicial o recurrente. En el manejo de estos pacientes siempre debería participar un neurólogo/neurocirujano.

Después de un evento neurológico, la mayor parte de los pacientes todavía tienen al menos una indicación de cirugía cardíaca¹⁹⁴. El riesgo de deterioro neurológico postoperatorio es bajo después de una embolia cerebral asintomática o de un accidente isquémico transitorio¹⁹⁴, y se recomienda llevar a cabo la cirugía sin retraso si la indicación persiste. Después de un ictus isquémico, la cirugía cardíaca no está contraindicada a menos que el pronóstico neurológico se considere malo (fig. 3). La evidencia sobre el plazo óptimo entre el ictus y la cirugía cardíaca es contradictoria debido a la falta de estudios controlados^{194,242-246}. Si se ha excluido por TC craneal una hemorragia cerebral y el daño neurológico no es grave (p. ej., coma), la cirugía indicada para insuficiencia cardíaca, infección incontrolada, absceso o alto riesgo embólico persistente no debería retrasarse y puede practicarse con un riesgo neurológico relativamente bajo (3-6%) y una buena probabilidad de completa recuperación neurológica^{246,247}.

En cambio, en casos con hemorragia intracraneal, el pronóstico neurológico es peor y la cirugía debe posponerse al menos 1 mes²⁴². Si se precisa cirugía cardíaca de urgencia, la estrecha

(*) Otro aspecto destacable es la descripción y el manejo de las complicaciones neurológicas. Concretamente se explicita qué hacer con un paciente que ha sufrido una embolia cerebral y precisa tratamiento quirúrgico.

TABLA 20. Manejo de complicaciones neurológicas

Recomendaciones: complicaciones neurológicas	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda realizar cirugía sin retraso si una indicación permanece después de una embolia cerebral asintomática o un ataque isquémico transitorio	I	B
La cirugía debe posponerse al menos 1 mes después de una hemorragia intracraneal	I	C
La terapia neuroquirúrgica endovascular son aconsejables para aneurisma intracraneal grande, en aumento o con rotura	I	C
No debería retrasarse la cirugía indicada para insuficiencia cardíaca, infección incontrolada o alto riesgo embólico persistente después de un ictus	Ila	B
Hay que buscar aneurisma intracraneal en todos los pacientes con EI y síntomas neurológicos: habría que plantear angiografía por TC o RM para el diagnóstico	Ila	B
Hay que practicar la angiografía convencional cuando las técnicas no invasivas son negativas y se mantiene la sospecha de aneurisma intracraneal	Ila	B

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

cooperación con el equipo neuroquirúrgico es obligatoria. La tabla 20 y la figura 3 resumen el manejo recomendado de las complicaciones neurológicas en la EI.

En resumen, aparecen eventos neurológicos en un 20-40% de todos los pacientes con EI y principalmente son consecuencia de una embolia. El ictus está asociado a un exceso de mortalidad. Un diagnóstico rápido y comenzar con los antibióticos apropiados son de vital importancia para prevenir una complicación neurológica inicial o recurrente. Después de un primer evento neurológico, la mayor parte de los pacientes todavía tienen una indicación de cirugía, que por lo general no está contraindicada.

Terapia antitrombótica

No hay ninguna indicación para el comienzo con fármacos antitrombóticos (fármacos trombolíticos, anticoagulantes o terapia antiplaquetaria) durante la fase activa de la EI. En los pacientes que ya toman anticoagulantes orales, hay riesgo de hemorragia intracraneal, que parece ser mayor en los pacientes con EVP por *S. aureus* y quienes ya han sufrido un evento neurológico²⁴⁸. Las recomendaciones para el manejo de la terapia anticoagulante se basan en el bajo nivel de evidencia (tabla 21).

Aunque los estudios experimentales iniciales demostraron un impacto beneficioso de la terapia con aspirina en el riesgo de un evento embólico en la EI por *S. aureus*²⁴⁹⁻²⁵¹, no hay evidencia sólida de su efecto beneficioso en la práctica clínica debido a los datos contradictorios^{212,213,252}. Además, algunos estudios han demostrado un aumento no significativo en los episodios hemorrágicos graves^{213,252}.

Parte 2. Otras complicaciones (aneurismas infecciosos, insuficiencia renal aguda, complicaciones reumáticas, absceso esplénico, miocarditis, pericarditis)

Aneurismas infecciosos

Los aneurismas infecciosos (micóticos) (AI) son el resultado de una embolia arterial séptica al espacio intraluminal o a los *vasa vasorum* o de una posterior propagación de infección a través de los vasos intinales^{253,254}.

La ubicación más frecuente es la intracraneal, y la frecuencia conocida de un 2-4% probablemente sea un cálculo demasiado bajo, ya que algunos AI son clínicamente silentes²⁵⁵. La presentación clínica es sumamente variable²⁵⁶ (déficit neurológico focal, dolor de cabeza, confusión, ataques) y la representación óptica debe practicarse en todos los casos de EI con síntomas neurológicos con el fin de detectar AI intracraneales. La TC y la angiografía por RM son métodos fiables en el diagnóstico de AI, con altas sensibilidad y precisión^{257,258}. Sin embargo, la angiografía convencional continúa siendo la técnica de referencia que realizar cuando las técnicas no invasivas son negativas y la sospecha permanece. Los AI rotos tienen un pronóstico muy malo, pero hasta la fecha no se han identificado indicadores de esta complicación. Puesto que muchos AI no rotos se resuelven durante el tratamiento antibiótico²⁵⁹, se requiere una técnica de imágenes en serie. En casos con AI muy grandes, que aumentan de tamaño o que se han roto, se aconseja seguir una terapia neuroquirúrgica o endovascular^{255,260}. La elección entre estas opciones dependerá de si hay hematoma, de su tamaño y de la experiencia del equipo médico.

TABLA 21. Manejo de la terapia antitrombótica en la endocarditis infecciosa

Recomendaciones: terapia antitrombótica	Clase ^a	Nivel ^b
La interrupción de la terapia antiplaquetaria sólo se recomienda en caso de hemorragia importante	I	B
En ictus isquémico sin hemorragia cerebral, la sustitución de la terapia anticoagulante oral por la heparina no fraccionada durante 2 semanas es aconsejable, junto con una supervisión estrecha del tiempo de la tromboplastina parcial activada o el tiempo de coagulación de la cefalina activada	I	C
En la hemorragia intracraneal, se recomienda la interrupción de toda anticoagulación	I	C
En pacientes con hemorragia intracraneal y válvula mecánica, la heparina no fraccionada puede iniciarse lo antes posible (con supervisión estrecha del tiempo de tromboplastina parcial activada o del tiempo de coagulación de la cefalina activada) después de un debate multidisciplinario	IIa	C
En ausencia de ictus, la sustitución de la terapia de anticoagulante oral por la heparina no fraccionada durante 2 semanas puede considerarse en caso de EI por <i>S. aureus</i> con una supervisión estrecha del tiempo de tromboplastina parcial activada o del tiempo de coagulación de la cefalina activada	IIb	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda es una complicación común de la EI que ocurre en un 30% de los pacientes y prevé un mal pronóstico²⁶¹. Las causas suelen ser multifactoriales²⁶²:

- Complejo inmune y glomerulonefritis vasculítica.
- Infarto renal.
- Deficiencia hemodinámica en casos con insuficiencia cardíaca o sepsis grave o tras la cirugía cardíaca.
- Toxicidad antibiótica (nefritis intersticial aguda), notablemente relacionada con aminoglucósidos, vancomicina (toxicidad sinérgica con aminoglucósidos) e incluso altas dosis de penicilina.
- Nefrotoxicidad por agentes de contraste utilizados para exploración por imagen.

La hemodiálisis puede ser necesaria en algunos pacientes²⁶³, pero la insuficiencia renal aguda a menudo es reversible. Para prevenir esta complicación, hay que ajustar las dosis de antibióticos para la depuración de la creatinina con una supervisión cuidadosa de las concentraciones en suero (aminoglucósidos y vancomicina). La representación óptica con agentes de contacto nefrotóxicos debería evitarse en aquellos con deficiencia hemodinámica o insuficiencia renal previa.

Complicaciones reumáticas

Los síntomas reumáticos (artralgia, mialgia, dolor de espalda) son frecuentes durante la EI, y las complicaciones reumáticas pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad. La artritis periférica ocurre en un 14% y la espondilodiscitis, en un

3-15% de los casos²⁶⁴⁻²⁶⁶. En un estudio, la EI se diagnosticó en el 30,8% de los pacientes con espondilodiscitis piógena y resultó ser más común en los casos con infección por estreptococo y con cardiopatías predisponentes²⁶⁷. Hay que practicar una RORM o una TC de la espina dorsal en pacientes de EI con dolor de espalda. En cambio, hay que practicar una ecocardiografía en pacientes con un diagnóstico definitivo de espondilodiscitis piógena y cardiopatías subyacentes que predispongan a la endocarditis. Por lo general es necesaria una terapia antibiótica prolongada en la espondilodiscitis definitiva.

Absceso esplénico

Aunque los émbolos esplénicos son comunes, los abscesos esplénicos son raros. La fiebre persistente o recurrente y la bacteriemia indican el diagnóstico, y estos pacientes deben ser evaluados con una TC abdominal, RORM o ultrasonido. El tratamiento consiste en regímenes antibióticos adecuados. La esplenectomía puede plantearse para la rotura esplénica o los abscesos grandes que respondan mal a los antibióticos solos, y debería realizarse antes de la cirugía valvular a menos que ésta sea de urgencia. El drenaje percutáneo es una alternativa para los candidatos a cirugía con alto riesgo^{268,269}.

Miocarditis, pericarditis

La insuficiencia cardíaca también puede tener su causa en la miocarditis, que frecuentemente está asociada a la formación de un absceso. El infarto miocárdico regional puede ser la causa de una embolia coronaria o compresión. Las arritmias ventriculares pueden indicar compromiso miocárdico e

implica mal pronóstico³. La afección miocárdica se valorará mejor empleando una ETT³.

La pericarditis puede estar asociada a absceso, miocarditis o bacteriemia, a menudo como resultado de una infección por *S. aureus*. La pericarditis purulenta es rara y puede precisar drenaje quirúrgico^{270,271}.

Rara vez los pseudoaneurismas rotos o las fistulas se comunican con el pericardio, con consecuencias dramáticas y a menudo fatales.

K. RESULTADO DESPUÉS DEL ALTA Y PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

Las complicaciones tardías que ocurren después de la infección inicial contribuyen al mal pronóstico de la EI. Tras el tratamiento en el hospital, las principales complicaciones incluyen recurrencia de la infección, insuficiencia cardíaca, necesidad de cirugía valvular y muerte^{272,273}.

Recurrencias: recaídas y reinfecciones

El riesgo de recurrencia entre los supervivientes de EI oscila entre el 2,7 y el 22,5%^{57,105,235-237,273-275}. En una reciente y amplia serie, con una media de seguimiento de 5 años, la tasa de recurrencia en los no ADVP fue del 1,3% por paciente-año²⁷².

Aunque no han sido diferenciadas de manera sistemática en la literatura, existen dos tipos de recurrencia: la recaída y la reinfección. El término «recaída» hace referencia a un episodio repetido de EI causado por el mismo microorganismo que el episodio anterior⁵⁶. En cambio, «reinfección» se utiliza principalmente para describir una infección por un microorganismo diferente⁵⁶. Cuando se aísla la misma especie durante un episodio posterior de EI, suele haber incertidumbre acerca de si la infección repetida es una recaída de la infección inicial o una nueva infección (reinfección). En estos casos, deben emplearse los métodos moleculares que incluyen técnicas de tipificación de la cepa^{3,56}. Cuando estas técnicas o la identidad de ambos extractos no están disponibles, debe utilizarse el momento del segundo episodio de EI para distinguir la recaída de la reinfección. Así, aunque sea variable, el tiempo entre ambos episodios es normalmente más corto para la recaída que para la reinfección: en términos generales, un episodio de EI causado por la misma especie dentro de los primeros 6 meses del episodio inicial representa una recaída, mientras que los eventos que tienen lugar más tarde indican una reinfección^{56,275}. Con este fin, se recomienda almacenar los extractos de la endocarditis durante al menos 1 año^{3,56}.

Los factores asociados a un índice de recaída más elevado aparecen en la tabla 22. Las causas más frecuentes de las recaídas son la duración insuficiente del tratamiento original, la elección subóptima de

TABLA 22. Factores asociados a un mayor índice de recaída

Tratamiento antibiótico inadecuado (agente, dosis, duración)
Microorganismos resistentes; p. ej., <i>Brucella</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Bartonella</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i> u hongos
Infección polimicrobiana en un ADVP
Terapia antimicrobiana empírica para EI con cultivo negativo
Extensión perianular
Endocarditis sobre válvula protésica
Focos metastásicos persistentes de infección (abscesos)
Resistencia a regímenes antibióticos convencionales
Cultivo valvular positivo
Persistencia de fiebre al séptimo día postoperatorio

los antibióticos iniciales y un foco persistente de infección (p. ej., absceso periprotésico). Cuando la duración de la terapia ha sido insuficiente o la elección de los antibióticos es incorrecta, la recaída debe tratarse durante 4-6 semanas más dependiendo del microorganismo causal y su susceptibilidad (recordando que la resistencia puede desarrollarse en el íterin).

Los pacientes con EI previa tienen riesgo de reinfección²⁷⁴ y las medidas profilácticas deben ser estrictas. La reinfección es más frecuente en los ADCP (sobre todo el primer año después del episodio inicial)^{236,276}, la EVP^{57,235,275,277}, los pacientes que reciben diálisis crónica²⁷³ y aquellos con múltiples factores de riesgo de EI³. Los pacientes con reinfección tienen mayor riesgo de muerte y precisan de la sustitución de la válvula²⁷⁵.

El tipo de válvula implantada no tiene ningún efecto en el riesgo de EI recurrente^{57,237}. La sustitución de la válvula aórtica y de la raíz con un conducto protésico reporta resultados comparables a los de la sustitución de la raíz con un aloinjerto^{225,278}.

Insuficiencia cardíaca y necesidad de cirugía

La insuficiencia cardíaca progresiva puede ocurrir como consecuencia de la destrucción valvular, incluso cuando la infección ya está curada. Tras la finalización del tratamiento, las recomendaciones para la cirugía siguen las directrices convencionales¹⁷⁶. Como consecuencia de los índices de operación cada vez más elevados durante la fase activa de la infección, la necesidad de cirugía valvular tardía es baja, y oscila entre el 3 y el 7% en la mayoría de las series recientes^{272,273}.

Mortalidad a largo plazo

La supervivencia a largo plazo es de un 60-90% a los 10 años^{101,105,235,236,273,274}. La información con respecto a un seguimiento más largo es escasa. Sí se ha

informado de una supervivencia a 15-20 años del 50%^{235,236,273}. Después de la fase hospitalaria, los principales factores que determinan la mortalidad a largo plazo son la edad, la comorbilidad y la insuficiencia cardiaca, especialmente cuando no se ha practicado cirugía, lo que indica que la mortalidad a largo plazo está relacionada con las enfermedades subyacentes, más que con la propia EI^{272,273}. En una reciente serie, la EI fue causa de mortalidad tardía sólo en el 6,5% de los pacientes que fallecieron²⁷².

Seguimiento

Se debería educar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la EI después del alta. Deberían ser conscientes de que la recurrencia puede darse en la EI y que una nueva aparición de fiebre, escalofríos u otros signos de infección exige una evaluación inmediata que incluya la obtención de hemocultivos antes del uso empírico de antibióticos.

Es necesario aplicar las medidas preventivas en estos pacientes que se encuentran en el grupo de alto riesgo (véase el apartado E).

Para supervisar la aparición de insuficiencia cardiaca secundaria, hay que realizar una evaluación clínica inicial y una ETE basal al finalizar la terapia antimicrobiana y repetir las en serie, especialmente durante el primer año de seguimiento. No hay una base de evidencia que guíe la supervisión óptima de estos pacientes, pero el Grupo de Trabajo recomienda la evaluación clínica, las muestras de sangre (recuento leucocitario, PCR) y la ETT en el primero, el tercero, el sexto y el duodécimo mes durante el primer año después de haber finalizado el tratamiento.

En resumen, la recaída y la reinfección son raras después de una EI, pero pueden ser la causa de una terapia antibiótica inadecuada, microorganismos resistentes, foco persistente de infección o ADVP. Después del alta, los pacientes con EI deben ser informados del riesgo de recurrencia y educados acerca de cómo diagnosticar y prevenir un nuevo episodio de EI.

L. SITUACIONES ESPECÍFICAS (*)

Parte 1. Endocarditis sobre válvula protésica

La EVP es la forma más grave de EI y ocurre en un 1-6% de los pacientes con prótesis valvulares²⁷⁹,

(*) También están bien sintetizadas las formas menos habituales de endocarditis, como la endocarditis derecha, la que afecta a cardiopatías congénitas, la endocarditis en el anciano y durante el embarazo. Especialmente interesante es el apartado sobre endocarditis en marcapasos y desfibriladores, en el que se aconseja un tratamiento similar al recomendado en nuestro medio¹.

¹Silvestre García J, Aguado García JM, García Guerrero JJ. Infecciones en el sistema de marcapasos. Extracción de electrodos. Estimulación permanente por vía femoral. Rev Esp Cardiol. 2007;7:145-56.

con una una incidencia de un 0,3-1,2% por paciente-año^{1,3,106,188,253,280-284}. Equivale a un 10-30% de todos los casos de EI²⁸⁰ y afecta a las válvulas mecánicas y bioprotésicas por igual. Se observó EVP en el 16% de los casos en el French Survey¹⁴, en el 26% de los casos en la EuroHeart Survey⁷⁹ y en el 20% de los 2.670 pacientes con EI definitiva en el Prospective Cohort Study de la CIE¹⁰⁶. La EVP todavía está asociada a dificultades en el diagnóstico y la determinación de la estrategia terapéutica óptima y a un mal pronóstico.

Definición y patofisiología

La EVP precoz ocurre dentro del primer año de cirugía, y la EVP tardía después del primer año, debido a las significativas diferencias entre los perfiles microbiológicos observados antes y después de ese momento^{3,284}. Sin embargo, se trata de una distinción artificial. Lo importante no es el tiempo que transcurre desde el procedimiento quirúrgico hasta la aparición de la EI, sino si la EI se adquiere perioperatoriamente o no y qué organismo está implicado. Recientemente se realizó un amplio y prospectivo registro internacional en múltiples centros, que descubrió que el 37% de la EVP estaba asociada a una infección nosocomial o a infecciones no nosocomiales asociadas a la asistencia sanitaria en pacientes externos con frecuente contacto sanitario¹⁰⁶.

La patogenia de la EVP difiere según el tipo de contaminación y el tipo de válvula protésica. En casos de contaminación operatoria, la infección normalmente afecta al absceso perivalvular, la dehiscencia, los pseudoaneurismas y la fístula^{1,281,282}. En la EVP tardía, se dan el mismo mecanismo y otros. Por ejemplo, en la EVP bioprotésica tardía, con frecuencia la infección se aloja en las valvas de la prótesis y causa vegetaciones, rotura de la cúspide y perforación.

La consecuencia de la EVP suele ser una nueva regurgitación protésica. Con menor frecuencia, las vegetaciones grandes pueden causar obstrucción de la válvula protésica, que puede diagnosticarse con una fluoroscopia y/o ETE.

Diagnóstico

El diagnóstico es más complicado en la EVP que en la EVN. La presentación clínica suele ser atípica, especialmente en el primer periodo postoperatorio, en el que son comunes la fiebre y los síndromes inflamatorios en ausencia de EI. Al igual que en la EVN, el diagnóstico de la EVP se basa principalmente en los resultados de la ecocardiografía y de los hemocultivos. Sin embargo, ambos son negativos con mayor frecuencia en la EVP²⁸⁵. Aunque la ETE es obligatoria cuando se sospecha una EVP (fig. 1), su

valor diagnóstico es más bajo que en una EVN. En la EVP se observa frecuentemente un ecocardiograma negativo² que no excluye el diagnóstico. De manera similar, los hemocultivos son negativos con mayor frecuencia en la EVP que en la EVN.

En la EVP, las infecciones estafilocócicas y micóticas son más frecuentes que en la EVN, al contrario que las infecciones por estreptococos. Los estafilococos, los hongos y los bacilos gramnegativos son las principales causas de EVP precoz, mientras que la microbiología de la EVP tardía refleja la de la EVN, con estafilococos, estreptococos orales, *Streptococcus bovis* y enterococos como los organismos más frecuentes, más probablemente debidos a infecciones adquiridas en la comunidad.

Los criterios de Duke han demostrado ser útiles para el diagnóstico de la EVN, con una sensibilidad de un 70-80%^{92,285}, pero resultan de menor utilidad en la EVP debido a su menor sensibilidad en este marco^{286,287}.

Pronóstico y tratamiento

Se ha informado de un elevado índice de mortalidad hospitalaria en la EVP, del 20-40%^{279,280}. Al igual que en la EVN, la valoración pronóstica es de crucial importancia en la EVP, ya que permite la identificación de subgrupos de pacientes con alto riesgo en los que una estrategia agresiva puede llegar a ser necesaria. Se han asociado varios factores al mal pronóstico en la EVP^{134,263,288-290}, como edad, infección por estafilococos, EVP precoz, insuficiencia cardíaca, ictus y absceso intracardiaco. Entre ellos, la EVP complicada y la infección por estafilococos son los marcadores más poderosos, y estos pacientes precisan un manejo agresivo.

La terapia antimicrobiana para la EVP es similar a la empleada en la EVN. La excepción es la EVP por *S. aureus*, que requiere un régimen antibiótico prolongado (especialmente a base de aminoglucósidos) y un uso frecuente de rifampicina (véase el apartado H).

La cirugía de la EVP sigue los principios generales resumidos para la EVN. Por definición, la mayor parte de los casos remitidos a cirugía representan EVP incontrolada y se tratan en consecuencia. El desbridamiento radical en estos casos implica la eliminación de todo el material extraño, incluidas las prótesis originales y el calcio que quede de cirugías anteriores. Los aloinjertos, xenoinjertos o autoinjertos pueden considerarse en la EVP, y la sustitución del aloinjerto o xenoinjerto es aconsejable para cualquier anomalía de la raíz aórtica que deforme los senos aórticos. Si no, se puede utilizar un conducto de dacrón valvulado²⁷⁸.

Aunque el tratamiento quirúrgico es necesario en la EVP con bastante frecuencia, la mejor opción te-

rapéutica todavía está en debate^{13,283,291-295}. Aunque por lo general la cirugía es la mejor opción cuando la EVP causa disfunción protésica severa o insuficiencia cardíaca, sólo se llevó a cabo en el 50% de los pacientes con EVP en la EuroHeart Survey⁷⁹, similar al caso de los pacientes con EVN. Datos similares han sido aportados por otros^{106,283}. Aunque no hay datos basados en la evidencia, se recomienda una estrategia quirúrgica para la EVP en los subgrupos de alto riesgo identificados por valoración pronóstica, esto es, la EVP complicada por insuficiencia cardíaca, disfunción protésica severa, absceso o fiebre persistente. De modo similar, la cirugía precoz frecuentemente es necesaria en la EVP precoz por estafilococos^{134,290} o en la EVP causada por hongos u otros organismos altamente resistentes. Hay que considerar la necesidad de cirugía en todos los casos de EVP precoz, ya que la causa de la mayor parte de ellos son los estafilococos u otros organismos agresivos^{283,291}. A la inversa, los pacientes con EVP tardía no complicada no causada por estafilococos o por infección micótica pueden manejarse de manera conservadora^{288,294,295}. Sin embargo, los pacientes que inicialmente son tratados médicamente requieren un seguimiento estrecho debido al riesgo de eventos tardíos. La tabla 23 resume las principales indicaciones y el momento propuesto para la cirugía en la EVP.

En resumen, la EVP representa el 20% de todos los casos de EI, con una incidencia creciente. El diagnóstico es más difícil que en la EVN. La EVP complicada, la EVP por estafilococos y la EVP precoz están asociadas a un peor pronóstico si se tratan sin cirugía, y deben manejarse de manera agresiva. Los pacientes con EVP tardía no complicada y no causada por estafilococos pueden manejarse de manera conservadora con un seguimiento estrecho.

Parte 2. Endocarditis infecciosa sobre marcapasos y desfibriladores implantables

La infección de los dispositivos cardíacos (DC), como los marcapasos permanentes (MPP) y los desfibriladores cardioversores implantables (DCI), es una afección grave asociada a una alta mortalidad²⁹⁶. El aumento del número de pacientes con un DC implantado explica que la EI sea cada vez más frecuente en estos pacientes. La incidencia conocida de infección de MPP varía ampliamente de un estudio a otro²⁹⁷. Un reciente estudio sobre la población descubrió una incidencia de infección de DC del 1,9/1.000 dispositivos-años y una probabilidad de infección más alta después de un DC al compararlo con un MPP²⁹⁸. La incidencia general se encuentra entre la de la EVN en la población general y la de la EVP^{297,299}. Tanto el diagnóstico como la estrategia terapéutica son especialmente difíciles en estos pacientes.

TABLA 23. Indicaciones y momento de cirugía en la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica (EVP)

Indicaciones para la cirugía en la EVP	Momento ^a	Clase ^b	Nivel ^c
A. Insuficiencia cardíaca			
EVP con disfunción protésica grave (dehiscencia u obstrucción) que causa edema pulmonar persistente o shock cardíaco	Emergencia	I	B
EVP con fístula en cámara cardíaca o pericardio que causa edema pulmonar persistente o shock	Emergencia	I	B
EVP con disfunción protésica grave e insuficiencia cardíaca persistente	Urgencia	I	B
Dehiscencia protésica grave sin insuficiencia cardíaca	Electiva	I	B
B. Infección incontrolada			
Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación en aumento)	Urgencia	I	B
EVP causada por hongos u organismos multirresistentes	Urgencia/electiva	I	B
EVP con fiebre persistente y hemocultivos positivos > 7-10 días	Urgencia	I	B
EVP causada por estafilococos o bacteria gramnegativa (la mayoría de los casos de EVP precoz)	Urgencia/electiva	IIa	C
C. Prevención de embolias			
EVP con émbolos recurrentes a pesar de tratamiento antibiótico adecuado	Urgencia	I	B
EVP con vegetaciones grandes (> 10 mm) y otros indicadores de evolución complicada (insuficiencia cardíaca, infección persistente, absceso)	Urgencia	I	C
EVP con vegetaciones muy grandes aisladas (> 15 mm)	Urgencia	IIb	C

^aLa cirugía de emergencia se lleva a cabo en las primeras 24 h; la cirugía de urgencia, en unos días; la cirugía electiva, después de al menos 1-2 semanas de terapia antibiótica.

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

Definición y patofisiología de las infecciones de dispositivo cardíaco

Es necesario realizar una distinción entre la infección local de dispositivo (ILD) y la EI asociada a dispositivo cardíaco (EIDC). La ILD se define como una infección limitada al reservorio del dispositivo cardíaco y se sospecha clínicamente por la presencia de signos locales de inflamación en el reservorio del generador: eritema, calor, fluctuación, dehiscencia por herida, erosión, dolor o drenaje purulento³⁰⁰. La EIDC se define como una infección que se extiende por las cabezas de los electrodos, las valvas de la válvula cardíaca o la superficie endocárdica. Sin embargo, diferenciar la ILD y la EIDC suele ser complicado. En un estudio³⁰¹ el cultivo de las porciones intravasculares del cable fue positivo en el 72% de 50 pacientes con manifestaciones estrictamente limitadas al lugar de implantación. Sin embargo, la posibilidad de contaminación intraoperatoria de la punta del cable no puede excluirse en estos pacientes³⁰². Recientemente se ha propuesto que los cultivos positivos del cable pueden utilizarse como un signo de EIDC únicamente en ausencia de una infección de reservorio o cuando los cables sean extraídos empleando una incisión remota desde el reservorio o una extracción quirúrgica³⁰².

El principal mecanismo de la EIDC es la contaminación por flora bacteriana local en el momento de la implantación del dispositivo³⁰³. Luego, la infección se puede expandir a lo largo del electrodo hacia el endocardio y la punta del electrodo²⁹⁷. La

consecuencia puede ser la formación de vegetaciones, que pueden hallarse en cualquier lugar desde la vena subclavia hasta la vena cava superior³, en el cable del electrodo, en la válvula tricúspide, pero también en el endocardio mural de la aurícula y el ventrículo derechos. La embolia pulmonar séptica es una complicación muy frecuente de la EIDC. Otros mecanismos posibles de la EIDC incluyen la siembra por vía hemática a través de un foco de infección distante. Las infecciones de EIDC se han asociado a varios factores, que incluyen fiebre dentro de las 24 h anteriores al implante, uso de marcapasos temporal antes del implante y reimplante temprano. La profilaxis antibiótica es de protección en esta indicación³⁰².

Diagnóstico

La EIDC es una de las formas de EI más difíciles de diagnosticar. Su presentación clínica suele ser engañosa, con síntomas predominantes respiratorios y reumáticos³⁰⁵, al igual que signos de infección local. La EIDC debe sospecharse en presencia de fiebre inexplicada en un paciente con DC. La fiebre suele disminuir, sobre todo en los pacientes ancianos.

Al igual que en otras formas de EI, la ecocardiografía y los hemocultivos son la piedra angular del diagnóstico. La ecocardiografía desempeña un papel clave en la EIDC y resulta útil para el diagnóstico de la vegetación adherida al cable y la afección tricuspídea, cuantificación de la regurgitación

TABLA 24. Endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardiaco (EIDC): tratamiento y prevención

Recomendaciones: El sobre marcapasos y desfibriladores implantables	Clase ^a	Nivel ^b
A. Principios del tratamiento		
Se recomiendan la terapia antibiótica prolongada y la extracción del dispositivo en la EIDC definitiva	I	B
Hay que considerar la extracción del dispositivo cuando se sospecha la EIDC por la infección oculta sin fuente de infección aparente	IIa	C
En pacientes con endocarditis sobre válvula nativa o protésica y un dispositivo intracardiaco sin evidencia de infección asociada al dispositivo, puede considerarse la extracción del dispositivo	IIb	C
B. Modo de extracción del dispositivo		
Se recomienda la extracción percutánea en la mayoría de los pacientes con EIDC, incluso en aquellos con vegetaciones grandes (> 10 mm)	I	B
Hay que considerar la extracción quirúrgica si la extracción percutánea resulta incompleta o imposible o en caso de El destructiva grave de la tricúspide	IIa	B
Hay que considerar la extracción quirúrgica en los pacientes con vegetaciones muy grandes (> 25 mm)	III	C
C. Reimplante		
Tras la extracción del dispositivo, se recomienda realizar una reevaluación de la necesidad del reimplante	I	B
Cuando está indicado, la reimplantación debería posponerse, de ser posible, para permitir unos días o semanas de terapia antibiótica	IIa	B
No se recomienda la utilización de un marcapasos temporal	III	C
D. Profilaxis		
La profilaxis antibiótica de rutina se recomienda antes de la implantación del dispositivo	I	B

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

tricuspídea, clasificación de las vegetaciones según el tamaño y seguimiento tras la extracción del cable. Aunque la sensibilidad y la precisión de la ETE son superiores a las de la ETT³⁰⁵⁻³⁰⁸ y resulta económica, se recomienda practicar ambas cuando se sospecha una EIDC. Sin embargo, tanto la ETT como la ETE pueden dar como resultado un falso negativo en la EIDC, y una ecocardiografía normal no excluye la EIDC. Recientemente se ha informado acerca de la experiencia preliminar con ecocardiografías intracardiacas³⁰⁹. Los hemocultivos son positivos en el 77% de los casos de EIDC³⁰². Los estafilococos son los patógenos más frecuentes, y *S. aureus* predomina en las formas agudas de infección por MPP³⁰⁵.

Los criterios de Duke son difíciles de aplicar en estos pacientes por su menor sensibilidad. Se han propuesto modificaciones de los criterios de Duke^{302,305} con el fin de incluir signos locales de infección y embolia pulmonar como criterios importantes³⁰⁵.

Finalmente, la TC pulmonar y la escintigrafía pulmonar son útiles para detectar la embolia pulmonar séptica.

Tratamiento (tabla 24)

En la mayoría de los pacientes, la EIDC deber tratarse con una terapia antibiótica prolongada asociada a la eliminación del dispositivo^{296,302,310}.

La terapia antimicrobiana para las infecciones por MPP debería ser individualizada y basada en el cultivo y la susceptibilidad de los resultados, si es posible. La duración de la terapia debería ser de 4-6 semanas en la mayoría de los casos. Se han propuesto intentos para tratar a estos pacientes sólo con antibióticos en el caso de una ETE negativa³¹¹. Sin embargo, en el caso de una EIDC definitiva, la terapia médica sola se ha asociado a una mayor mortalidad y mayor riesgo de recurrencia^{296,302}. Por este motivo, la eliminación del DC se recomienda en todos los casos en que la EIDC haya sido demostrada, y siempre hay que considerar la eliminación cuando la EIDC se sospecha, en el caso de una infección oculta sin otra fuente aparente que el dispositivo³¹².

La extracción del DC puede llevarse a cabo percutáneamente sin necesidad de intervención quirúrgica en la mayor parte de los pacientes. Sin embargo, la extracción percutánea puede ser más difícil cuando el DC lleva implantado varios años. Es frecuente que se produzca embolia pulmonar como resultado del desplazamiento de las vegetaciones durante la extracción, particularmente cuando éstas son de gran tamaño^{305,313}. Sin embargo, estos episodios frecuentemente son asintomáticos, y la extracción percutánea continúa siendo el método recomendado incluso en los casos con vegetaciones grandes^{296,302,313}, ya que los riesgos totales son incluso mayores con extracción quirúrgica³⁰⁵.

Algunos autores recomendaron que la cirugía debía realizarse en los pacientes con vegetaciones muy grandes^{302,314}, cuando la extracción percutánea sea prácticamente imposible o cuando haya EI grave sobre válvula tricúspide severa. Cuando se realice, la cirugía requerirá una buena exposición bajo la circulación extracorpórea para permitir la extracción completa de todo el material extraño. Es fundamental la extirpación de todas las lesiones de contacto infectadas al nivel de la válvula tricúspide, la aurícula derecha, la pared libre ventricular derecha y la vena cava superior distal. Sin embargo, la mortalidad asociada a la eliminación quirúrgica es alta³¹⁵ en estos pacientes, que con frecuencia son ancianos y tienen comorbilidades.

No hay una recomendación clara con respecto al momento y el lugar óptimos del reimplante, por lo que esta decisión debe adaptarse a cada paciente individual. Hay que evitar el reimplante inmediato debido al riesgo de una nueva infección. No se recomienda el uso de un marcapasos temporal porque se ha demostrado que es un factor de riesgo de posterior infección del DC³⁰⁴. Si se realiza el reimplante, normalmente se implanta un nuevo sistema transvenoso en el lado contralateral. Si fuera necesario un reimplante inmediato, el implante epicárdico es una alternativa posible. En otros pacientes, el reimplante puede posponerse durante algunos días o semanas, con poco riesgo de infección. Finalmente, la revaloración puede conducir a la conclusión de que el reimplante no es necesario en cierto número de pacientes^{300,306,310,316}. En pacientes con EVN o EVP y con un MPP aparentemente no infectado, es posible considerar la extracción del dispositivo³¹⁷.

Aunque no hay estudios controlados y amplios sobre este tema, normalmente se recomienda la profilaxis antibiótica antes del implante³¹⁸.

En resumen, la EIDC es una de las formas de EI más difíciles de diagnosticar, y debe sospecharse en presencia de síntomas frecuentemente engañosos, sobre todo en pacientes ancianos. El pronóstico es malo, entre otros motivos porque frecuentemente ocurre en pacientes ancianos con comorbilidades. En la mayoría de los pacientes, la EIDC debe tratarse con una terapia antibiótica prolongada y la extracción del dispositivo.

Parte 3. Endocarditis infecciosa derecha

Epidemiología

La EI derecha causa un 5-10% de los casos de EI^{14,319,320}. Aunque puede presentarse en pacientes con MPP, DCI, catéter venoso central o CC, esta situación se observa más frecuentemente en ADVP. Se desconoce la incidencia exacta de la EI en ADVP, pero algunos datos recientes muestran un aumento en el número de hospitalizaciones por EI

relacionada con el abuso de drogas intravenosas³²¹. Esta enfermedad ocurre de manera más frecuente en los ADVP seropositivos al VIH, sobre todo en aquellos con una inmunodeficiencia avanzada^{320,322}. Algunas de las hipótesis patofisiológicas subyacentes a la EI derecha en los ADVP son daño en las válvulas derechas causado por material particulado inyectado por mala higiene de la inyección, soluciones de drogas contaminadas y anomalías de la función inmunitaria³²³. Mientras la válvula tricúspide es el lugar de infección más común en los ADVP, también se puede observar la infección de la válvula pulmonar y de la válvula de Eustaquio, y la EI izquierda no es inusual en este grupo³²⁴⁻³²⁶. Los organismos dominantes son *Staphylococcus aureus* (60-90%)³²⁷ y *Pseudomonas aeruginosa*, aunque otros organismos gramnegativos, hongos, enterococos y estreptococos, así como infecciones polimicrobianas, también ocurren con menos frecuencia.

Diagnóstico y complicaciones

Las manifestaciones habituales de la EI derecha son fiebre persistente, bacteriemia y múltiples émbolos pulmonares sépticos, que pueden manifestarse junto con dolor torácico, tos o hemoptisis. Cuando el émbolo sistémico se presenta, debe considerarse la embolia paradójica o la EI izquierda asociada. Los émbolos pulmonares sépticos pueden complicarse por infarto pulmonar, absceso, neumotórax y efusión pulmonar purulenta^{327,328}. La insuficiencia cardíaca derecha es rara, pero puede ser causa del aumento de las presiones pulmonares o de la regurgitación u obstrucción valvular derecha severa.

Normalmente, la ETE permite la valoración del grado de afección de la tricúspide debido a la ubicación anterior de esta válvula y a las habituales vegetaciones grandes³²⁹⁻³³¹. Sin embargo, la ETE es más sensible en la detección de las vegetaciones pulmonares³³² y de los abscesos (sobre todo de los adyacentes al septo membranoso), y del compromiso del lado izquierdo asociado.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico de la EVN derecha es relativamente bueno, con una tasa de mortalidad en hospital < 10%³³³⁻³³⁵. La longitud de la vegetación > 2 mm y la etiología fueron los principales indicadores de muerte en una reciente y extensa cohorte retrospectiva de EI derecha en ADVP³³⁵. En los pacientes infectados por el VIH, un recuento de CD4 < 200 células/μl tiene un alto valor pronóstico^{320,322}.

1. Terapia antimicrobiana. En el momento del ingreso, la elección de una terapia antimicrobiana empírica depende del microorganismo sospechado,

TABLA 25. Indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa derecha

Recomendaciones: endocarditis infecciosa derecha	Clase ^a	Nivel ^b
Hay que plantear el tratamiento quirúrgico en los siguientes casos:	Ila	C
Microorganismos difíciles de eliminar (p. ej., hongos persistentes) o bacteriemia durante más de 7 días (p. ej., <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>) a pesar de la terapia antimicrobiana adecuada o		
Vegetaciones de la válvula tricúspide persistentes > 20 mm después de émbolos pulmonares recurrentes con o sin insuficiencia cardíaca derecha concomitante o		
Insuficiencia cardíaca secundaria hacia regurgitación tricuspídea grave con mala respuesta a la terapia diurética		

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

el tipo de droga y el disolvente utilizados por el adicto y la ubicación de la afección cardíaca^{333,334}. En la EVN derecha, siempre hay que ocuparse de *S. aureus*, especialmente en ADVP o en caso de infección relacionada con el catéter venoso. El tratamiento incluirá penicilinas resistentes a la penicilinasas o vancomicina, dependiendo de la prevalencia local del MRSA^{336,337}. Si el paciente es adicto a la pentazozina, es necesario añadir un agente contra *Pseudomonas*³³⁸. Si un ADV utiliza heroína marrón disuelta en zumo de limón, habría que pensar en *Candida spp.* (distinta de *C. albicans*) y añadir un tratamiento antifúngico³³⁹. De manera más convencional, en los ADVP con lesiones valvulares subyacentes y/o afección izquierda, el tratamiento antibiótico debe incluir cobertura contra estreptococos y enterococos^{333,334}. Una vez que se han aislado los organismos causales, es necesario ajustar la terapia.

En los ADVP, la terapia estándar para la EI causada por *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina (MSSA) resulta adecuada, con datos claros que demuestran que los regímenes de penicilina resistente a la penicilinasas son mejores que los que contienen glucopéptidos^{340,341}.

También hay datos uniformes que prueban que un tratamiento de 2 semanas puede ser suficiente³⁴¹⁻³⁴³ y que la adición de un aminoglucósido puede no ser necesaria³⁴¹. Un tratamiento de 2 semanas con oxacilina (o cloxacilina) con o sin gentamicina es posible si se cumplen todos los siguientes criterios:

- MSSA.
- Buena respuesta al tratamiento.
- Ausencia de sitios metastásicos de infección o empiema.
- Ausencia de complicaciones cardíacas y extracardiacas.
- Ausencia de válvula protésica asociada o infección valvular izquierda.
- < 20 mm de vegetación.
- Ausencia de inmunodeficiencia severa (< 200 CD4 cél./mm³) con o sin sida.

Debido a la limitada actividad bactericida, la mala penetración en las vegetaciones y la mayor de-

puración de drogas en los ADVP, no deberían utilizarse glucopéptidos en un tratamiento de 2 semanas.

El régimen estándar de 4-6 semanas debe aplicarse en las situaciones siguientes:

- a. Respuesta clínica o microbiológica lenta (> 96 h) a la terapia antibiótica^{343,344}.
- b. EI derecha complicada por insuficiencia cardíaca derecha, vegetaciones > 20 mm, insuficiencia respiratoria aguda, focos sépticos metastásicos fuera de los pulmones (incluso empiema) o complicaciones extracardiacas, como insuficiencia renal aguda^{344,345}.
- c. Terapia con antibióticos que no sean penicilinas resistentes a la penicilinasas^{342,343,346,347}.
- d. ADVP con grave inmunodeficiencia (recuento de CD4 < 200 cél./μl) con o sin sida^{348,349}.
- e. EI izquierda asociada.

La EI derecha por *S. aureus* en los ADVP también puede tratarse de manera eficaz con ciprofloxacino oral (750 mg b.i.d.) más rifampicina (300 mg b.i.d.) a condición de que la cepa sea por completo susceptible a ambos fármacos y la adherencia del paciente se supervise cuidadosamente³⁵⁰. Para otros organismos que no sean MSSA, la terapia en los ADVP no difiere de la de los no adictos^{344,351}.

2. *Cirugía*. En general, es mejor evitar el tratamiento quirúrgico en la EI sobre válvula nativa derecha, pero siempre hay que considerar las situaciones siguientes (tabla 25):

- a. Insuficiencia cardíaca derecha secundaria a regurgitación tricuspídea grave con mala respuesta a la terapia diurética.
- b. EI causada por organismos difíciles de eliminar (p. ej., hongos persistentes) o por bacteriemia durante al menos 7 días (p. ej., *S. aureus*, *P. aeruginosa*) a pesar de la terapia antimicrobiana adecuada³⁵².
- c. Vegetaciones de la válvula tricúspide > 20 mm que persisten después de los émbolos pulmonares recurrentes con o sin insuficiencia cardíaca derecha concomitante^{335,345}.

Las indicaciones para la cirugía y el enfoque perioperativo en los ADVP son los mismos que en los no adictos, pero deberían ser más conservadores en general, ya que los ADVP tienen una incidencia mucho más elevada de EI recurrente^{352,353}, normalmente debido al continuo uso de drogas. Aunque la totalidad de las implicaciones de la infección por el VIH para la terapia médica y quirúrgica de EI en ADVP todavía no se conoce por completo, una terapia antimicrobiana de 2 semanas no es adecuada. La cirugía cardiaca en los ADVP con EI infectados por el VIH no empeora el pronóstico de la EI ni del VIH^{354,355}.

Las actuales estrategias para la cirugía de la EI sobre la válvula tricúspide deberían basarse en los tres principios siguientes: *a)* desbridamiento de la zona infectada o «vegetectomía»; *b)* reparación de la válvula siempre que sea posible, evitando el material artificial³⁵⁶, y *c)* si la sustitución de la válvula es inevitable, extirpación de la válvula tricúspide con sustitución de la válvula protésica³⁵⁷. Se ha apoyado la valvectomía con sustitución protésica, pero puede estar asociada a insuficiencia cardiaca derecha postoperatoria, sobre todo en pacientes con una presión arterial pulmonar elevada (p. ej., después de múltiples émbolos pulmonares). Puede llevarse a cabo en casos extremos, pero la válvula debe sustituirse posteriormente una vez que la infección ha sido curada³⁵⁸. Los aloinjertos mitrales criopreservados se han utilizado para el manejo de la endocarditis tricuspídea persistente^{359,360}. Es más fácil de evitar la sustitución de la válvula pulmonar; si se considera necesaria, es preferible utilizar un aloinjerto pulmonar (o, si no está disponible, un aloinjerto valvular).

En resumen, la EI derecha se observa con mayor frecuencia en los ADVP y en la CC. Las características diagnósticas incluyen síntomas respiratorios y fiebre. La ETT es de gran utilidad en estos pacientes. A pesar de la mortalidad hospitalaria relativamente baja, la EI derecha tiene un alto riesgo de recurrencia en los ADVP y se recomienda un planteamiento conservador de la cirugía en este grupo.

Parte 4. Endocarditis infecciosa en enfermedades cardiacas congénitas

La población de niños y adultos con CC es cada vez mayor, suponiendo el mayor sustrato para la EI en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, nuestros conocimientos sobre la EI en este marco son escasos, ya que los estudios sistemáticos son pocos y a menudo retrospectivos y el sesgo de selección asociado a los estudios realizados por centros altamente especializados impide la aplicación universal.

La incidencia conocida de la EI en CC es 15-140 veces más elevada que en población general (la esti-

mación más elevada de una unidad altamente especializada)^{361,362}. La proporción declarada de CC en pacientes con EI oscila, probablemente debido al sesgo de selección, entre el 2 y el 18%³⁶³⁻³⁶⁵, con menor predominio masculino uniforme^{58,362,366}.

Algunas lesiones simples, como el defecto septal auricular *secundum* o la enfermedad valvular pulmonar, conllevan bajo riesgo de EI. Sin embargo, la CC a menudo consta de lesiones cardiacas múltiples, y cada una de ellas contribuye al riesgo total de EI. Por ejemplo, la incidencia de la EI es considerablemente más alta en pacientes con un defecto septal ventricular cuando hay regurgitación aórtica³⁶⁷.

La distribución de los organismos causales no difiere de la hallada en la cardiopatía adquirida, con los estreptococos y los estafilococos como las cepas más comunes^{58,362,366}.

Los principales síntomas, complicaciones y bases para el diagnóstico no difieren de los de la EI en general. Sin embargo, la EI derecha es más frecuente en la CC que en la cardiopatía adquirida. No se ha estudiado sistemáticamente la superioridad de la ETE sobre la ETT en este marco. Sin embargo, la anatomía compleja y la presencia de material artificial pueden reducir el índice de detección de vegetaciones y otras características de la EI, favoreciendo así la adición de la ETE, sobre todo en el grupo adulto³⁶². Sin embargo, un estudio negativo no excluye el diagnóstico.

El tratamiento de la EI en CC sigue unos principios generales. La cirugía cardiaca es apropiada cuando falla la terapia médica, cuando surgen complicaciones hemodinámicas severas y cuando hay un alto riesgo de embolia séptica devastadora.

La EI en CC acarrea una mortalidad del 4-10%^{58,62,362,366}. Este mejor pronóstico en comparación con la cardiopatía adquirida puede reflejar la mayor proporción de EI del corazón derecho.

La prevención primaria es vital³⁶⁸. Ya se ha recalorado la importancia de una buena higiene oral, dental y de la piel, y la profilaxis antibiótica es aconsejable en los grupos con alto riesgo, como se define en el apartado E. Sin embargo, también existe un problema educacional, ya que la conciencia del riesgo de EI y la necesidad de medidas preventivas no se difunden en la población con CC de manera satisfactoria³⁶⁹. La perforación estética, al menos la que afecta a la lengua y las membranas mucosas, están desaconsejadas en este grupo.

La reparación quirúrgica de la CC a menudo reduce el riesgo de EI en caso de no haber lesión residual^{364,370}. Sin embargo, en otros casos en los que se implantan sustitutos valvulares artificiales, el procedimiento puede aumentar el riesgo total de EI. No hay datos científicos que justifiquen la cirugía car-

diaca o las intervenciones percutáneas (p. ej., cierre de un *ductus arteriosus* patente) con el único objetivo de eliminar el riesgo de EI³⁷¹. Se ha descrito, aunque no se ha estudiado sistemáticamente, la reparación cardiaca como medida de prevención secundaria para reducir el riesgo de una EI recurrente.

En resumen, la EI en CC es rara y más frecuentemente afecta al corazón derecho. La anatomía compleja dificulta la valoración ecocardiográfica. El pronóstico es mejor que en otras formas de EI, con una tasa de mortalidad < 10%. Las medidas de prevención y la educación del paciente son de especial importancia en esta población.

Parte 5. Endocarditis infecciosa en ancianos

La EI en ancianos (edad > 70 años) es cada vez más frecuente y está asociada a unas características específicas³⁷². La relativa incidencia de la EI que afecta a los ancianos fue del 26% en la EuroHeart Survey³⁷³, y en el registro francés el 33% de los pacientes eran mayores de 67 años⁸⁰. En los sondeos franceses, la incidencia de la EI ha aumentado entre 1991 y 1999 en los pacientes mayores de 50 años y alcanzó su punto más alto con 145 casos por millón entre los 70 y los 80 años de edad¹⁴.

Informes anteriores mostraron, aunque no de manera consistente, que la EI en edad avanzada está asociada a un mal pronóstico y a un elevado índice de complicaciones^{166,372,374,375}. Este curso clínico más grave se ha relacionado con síntomas iniciales insidiosos y un pronóstico tardío en ancianos, y con una incidencia más elevada de patógenos más agresivos en esa cohorte^{166,374,375}.

Es común que los pacientes ancianos presenten una fuente de infección gastrointestinal. El grupo D de estreptococos (*S. bovis*) es cada vez más frecuente como causa de EI, especialmente en ancianos^{208,376}, y se han asociado a enfermedad de colon, afección de múltiples válvulas y alto riesgo embólico²⁰⁸. Se ha demostrado que la EI por enterococos también es más frecuente en ancianos³⁷⁷.

La fiebre³⁷⁴ es menos frecuente y la anemia más común en los pacientes ancianos, probablemente relacionado con la alta proporción de EI por *S. bovis*, ya que es frecuente que sufran lesiones de colon que pueden causar hemorragia oculta²⁰⁸. Algunos estudios han mostrado que las vegetaciones en los ancianos son más pequeñas³⁷⁵ y conllevan un riesgo embólico menor³⁷². Recientemente se han observado hemocultivos negativos en el 16,7% de los pacientes ancianos con EI⁶⁹.

Finalmente, en la mayoría de los estudios recientes se ha asociado la edad avanzada con un mal pronóstico^{166,372,374,375}. Pocos pacientes ancianos son tratados con cirugía, probablemente en relación con un mayor riesgo operativo relacionado con la edad avanzada y la frecuente comorbilidad³⁷⁸. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico parece una opción razonable en ancianos, con las mismas indicaciones que para los pacientes más jóvenes³⁷⁹.

Parte 6. Endocarditis infecciosa en el embarazo

El cambio de la fisiología cardiovascular, que puede remedar la cardiopatía y complicar el cuadro clínico es un reto para el médico durante el embarazo en pacientes cardiacas^{380,381}.

Se ha informado de que la incidencia de la EI durante el embarazo es del 0,006%³⁸². Por lo tanto, la EI durante el embarazo es extremadamente rara y puede ser la complicación de una lesión cardiaca ya existente o el resultado del uso de drogas intravenosas. La mortalidad materna se aproxima al 33%, y la mayoría de las muertes están relacionadas con la insuficiencia cardiaca o con un evento embólico, mientras que la mortalidad fetal es del 29%³⁸². Es necesario prestar una atención especial a la mujer embarazada con fiebre inexplicada y soplo cardiaco. La rápida detección de la EI y un tratamiento adecuado son importantes para reducir el riesgo de mortalidad tanto para la madre como para el feto³⁸².

El texto CME «Guía de Práctica Clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión de 2009)» está acreditado por el European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). La EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), institución dependiente de la European Union of Medical Specialists (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME. Las preguntas sobre esta CME para este artículo están disponibles en *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj) y en la página web de la Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

M. BIBLIOGRAFÍA

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363:139-49.
2. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92:124-30.
3. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. 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.
4. 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.
5. Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust*. 2008;189:301-2.
6. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. 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.
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. 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.
8. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, et al. 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. *Circulation*. 2008;118:887-96.
9. Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart*. 2005;91:715-8.
10. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, et al; 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.
11. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner B, Becker HJ, Block M, Erbel R, et al. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie*. 2007;1:243-50.
12. Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336:770-1.
13. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 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:e1-e142.
14. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75-81.
15. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28:196-203.
16. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007;132:1025-35.
17. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791-7.
18. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA*. 2005;293:3022-8.
19. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2007;11:230-3.
20. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart*. 2007;93:1510-9.
21. Cabell CH Jr, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002;162:90-4.
22. Fowler VG Jr, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293:3012-21.
23. Ribera E, Miró JM, Cortes E, Cruceta A, Merce J, Marco F, et al. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med*. 1998;158:2043-50.
24. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:324-39.
25. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol*. 1995;76:933-6.
26. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med*. 1992;152:1863-8.
27. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:101-7.
28. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. 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.
29. Chu VH Jr, Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miró JM, et al. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1527-30.
30. Chu VH Jr, Woods CW, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:232-42.
31. Revilla A, San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Fernández-Avilés F. Perfil actual de la endocarditis por estafilococo coagulasa negativo en válvulas nativas izquierdas. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:749-52.

32. Richardson DC, Burrows LL, Korithoski B, Salit IE, Butany J, David TE, et al. *Tropheryma whippelii* as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. *J Infect.* 2003;47:170-3.
33. Croft LB, Donnino R, Shapiro R, Indes J, Fayngersh A, Squire A, et al. Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. *Am J Cardiol.* 2004;94:386-9.
34. Que YA, Haeffliger JA, Piroth L, Francois P, Widmer E, Entenza JM, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med.* 2005;201:1627-35.
35. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *J Infect Dis.* 1988;157:990-5.
36. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 1998;129:761-9.
37. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16:297-318.
38. Fowler VG Jr, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, et al. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis.* 2000;182:1251-4.
39. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet.* 1935;226:869-72.
40. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis.* 1983;147:568-75.
41. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontology.* 2000;23:127-35.
42. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33:401-7.
43. Roberts GJ. Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:317-25.
44. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:225-32.
45. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7:9-19.
46. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am.* 2003;47:665-79.
47. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, et al. 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.
48. Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:191-9.
49. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1993;17:188-94.
50. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation.* 2008;117:3118-25.
51. Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J.* 1995;16:1968-74.
52. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet.* 1992;339:135-9.
53. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD003813.
54. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miró JM, Hoen B, Selton-Suty C, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:665-8.
55. Lalani T Jr, Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, et al. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:365-8.
56. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis.* 2005;41:406-9.
57. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:39-43.
58. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J.* 1998;19:166-73.
59. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int.* 2005;47:392-6.
60. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, et al. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2004;6:165-70.
61. Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:123-6.
62. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;101:114-8.
63. Thilen U. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease. *Curr Infect Dis Rep.* 2003;5:300-6.
64. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1287-97.
65. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1621-6.
66. Martin MV, Longman LP, Forde MP, Butterworth ML. Infective endocarditis and dentistry: the legal basis for an association. *Br Dent J.* 2007;203:E1.
67. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart.* 2006;92:879-85.
68. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2005;112:69-75.
69. Pérez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vázquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology.* 2007;53:245-9.
70. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16:319-37.

71. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart*. 2003;89:273-5.
72. Petti CA Jr, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21:219-33.
73. Evangelista A, González-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:614-7.
74. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans 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.
75. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:1020-4.
76. Chirillo F, Pedrocchi A, De Leo A, Bruni A, Totis O, Meneghetti P, et al. Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. *Heart*. 2005;91:329-33.
77. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:436-44.
78. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Roverly C, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5238-42.
79. Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91:571-5.
80. Delahaye F, Rial MO, De Gevigny G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:788-93.
81. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1677-80.
82. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart*. 2003;89:258-62.
83. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;47:1-13.
84. Watkin RW, Lang S, Lambert PA, Littler WA, Elliott TS. The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis. *J Infect*. 2006;53:301-7.
85. Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:353-65.
86. Breikopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation*. 2005;111:1415-21.
87. Roverly C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:163-7.
88. Branger S, Casalta JP, Habib G, Collard F, Raoult D. Streptococcus pneumoniae endocarditis: persistence of DNA on heart valve material 7 years after infectious episode. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4435-7.
89. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30 Suppl 1:S7-15.
90. Fenollar F, Goncalves A, Esterni B, Azza S, Habib G, Borg JP, et al. A serum protein signature with high diagnostic value in bacterial endocarditis: results from a study based on surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Infect Dis*. 2006;194:1356-66.
91. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis — a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:673-80.
92. 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.
93. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med*. 1996;100:629-33.
94. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
95. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:611-3.
96. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med*. 2007;120:369e1-7.
97. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*. 2004;109:1745-9.
98. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289:1933-40.
99. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, Da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;44:2-10.
100. Wallace SM, Walton BI, Kharbada RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002;88:53-60.
101. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002;88:61-6.
102. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:849-57.
103. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le Moing V, Delahaye F, Mainardi JL, et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 2007;28:59-64.
104. Jassal DS, Neilan TG, Pradhan AD, Lynch KE, Vlahakes G, Agnihotri AK, et al. Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:524-9.
105. Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart*. 2000;83:525-30.
106. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007;297:1354-61.
107. Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J*. 2007;28:65-71.
108. 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.
109. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation*. 1978;57:1158-61.
- 109a. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery

- for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis*. 2005;41:187-94.
110. Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:971-81.
 111. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, et al. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:929-46.
 112. 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.
 113. 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.
 114. 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.
 115. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. 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.
 116. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis*. 1989;159:938-44.
 117. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:507-21.
 118. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, et al. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:449-52.
 119. 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.
 120. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, 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.
 121. 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.
 122. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology*. 2006;105:234-9.
 123. Shelburne SA 3rd, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect*. 2007;54:e99-101.
 124. Martínez E, Miró JM, Almirante B, Aguado JM, Fernández-Viladrich P, Fernández-Guerrero ML, et al. 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.
 125. Friedland IR Jr, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 1994;331:377-82.
 126. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillevin 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.
 127. Sambola A, Miró JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962-1998. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1576-84.
 128. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis*. 1987;9:908-16.
 129. Lin CH, Hsu RB. Infective endocarditis caused by nutritionally variant streptococci. *Am J Med Sci*. 2007;334:235-9.
 130. 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.
 131. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart*. 1999;82:e1.
 132. 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.
 133. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis*. 2009;48:713-21.
 134. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miró JM, et al. 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.
 135. 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.
 136. 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.
 137. 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.
 138. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3039-47.
 139. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-65.
 140. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med*. 2007;120:S28-33.
 141. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. 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.
 142. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:479-89.
 143. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1789-95.
 144. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegville AF, Le Mabeccque V, Kergueris MF, et al. In vitro and in vivo

- synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:45-51.
145. Perichon B, Courvalin P. Synergism 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.
 146. 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.
 147. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis*. 2002;34:159-66.
 148. Gavalda J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*. 2007;146:574-9.
 149. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med*. 1997;48:25-33.
 150. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:98-118.
 151. Morpeth S Jr, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007;147:829-35.
 152. Houpiqian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:162-73.
 153. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:177-207.
 154. 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.
 155. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. *Candida parapsilosis* endocarditis: a comparative review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:915-26.
 156. 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.
 157. 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.
 158. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1651-72.
 159. 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.
 160. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2001;3:319-27.
 161. Huminer D, Bishara J, Pitlik S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:330-4.
 162. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:364-72.
 163. Vikram HR, Buenconsejo 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.
 164. Delahaye F, Celard M, Roth O, De Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:618-20.
 165. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2009 [en prensa].
 166. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003;24:1576-83.
 167. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:77-83.
 168. 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.
 169. De Castro S, D'Amati G, Cartoni D, Venditti M, Magni G, Gallo P, et al. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. *Am Heart J*. 1997;134:656-64.
 170. Vilacosta I, San Román JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Batlle E, et al. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol*. 1999;84:110-3.
 171. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50.
 172. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:954-70.
 173. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2007;99:1429-33.
 174. Miró JM Jr, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2005;41:507-14.
 175. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vassallo FJ, Del Mar Moreno M, García Fernández MA. Infective endocarditis—a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:298-307.
 176. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230-68.
 177. Anguera I, Miró JM, Evangelista A, Cabell CH, San Román JA, Vilacosta I, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006;98:1254-60.
 178. Anguera I, Miró JM, San Román JA, De Alarcón A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006;98:1261-8.
 179. Daniel WG, Flachskampf FA. Infective endocarditis. En: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editores. *The ESC*

- textbook of cardiovascular medicine. Oxford: Blackwell; 2006. p. 671-84.
180. 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.
 181. Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, Ronderos R, Sarria C, Fernández C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1204-11.
 182. 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.
 183. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross JJJ, Applegate PM, Jutzy KR, et al. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation*. 1992;86:353-62.
 184. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ*. 2002;167:19-24.
 185. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J*. 1995;130:93-100.
 186. Anguera I, Miró JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P, et al. Aorto-cavitary 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.
 187. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J*. 2005;26:213-4.
 188. Bashore TM Jr, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31:274-352.
 189. Manzano MC, Vilacosta I, San Román JA, Aragoncillo P, Sarria C, López D, et al. Síndrome coronario agudo en la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:24-31.
 190. 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.
 191. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, et al. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess — 11 year results. *Eur Heart J*. 2000;21:490-7.
 192. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miróshnik E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1636-43.
 193. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1295-302.
 194. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28:1155-61.
 195. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1069-76.
 196. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991;114:635-40.
 197. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, et al. 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.
 198. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Duke Endocarditis Service*. *Am J Cardiol*. 1994;74:799-801.
 199. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1992;13:446-52.
 200. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarria C, Ronderos R, Fernández C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-95.
 201. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J*. 1995;16:588-602.
 202. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1191-9.
 203. 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.
 204. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. 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.
 205. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J*. 2001;142:75-80.
 206. 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.
 207. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr*. 1991;4:465-74.
 208. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol*. 2001;88:871-5.
 209. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, et al. Risk factors for 'major' embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J*. 2003;146:311-6.
 210. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Timerelated distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2006;110:334-9.
 211. 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.
 212. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1180-6.
 213. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:775-80.

214. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, et al. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J*. 2007;9:299-302.
215. Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:947.
216. De Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, et al. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:592-9.
217. 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.
218. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, et al. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:706-11.
219. 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.
220. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, et al. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl B:99-102.
221. Vistarini N, D'Alessandro C, Aubert S, Jault F, Acar C, Pavie A, et al. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis*. 2007;16:611-6.
222. 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.
223. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F, Hamoud A, Katan K, Sabbagh N, et al. Analysis of 92 mitral pulmonary aortograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:902-8.
224. Lopes S, Calvino P, De Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:126-30.
225. 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.
226. Avierinos JF, Thuny F, Chalhagnac V, Giorgi R, Tafanelli L, Casalta JP, et al. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1935-42.
227. Krasopoulos G, David TE, Armstrong S. Custom-tailored valved conduit for complex aortic root disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:3-7.
228. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart*. 2001;86:63-8.
229. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, et al. 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.
230. 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.
231. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:36-9.
232. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, et al. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:243-5.
233. Pavie A. Heart transplantation for end-stage valvular disease: indications and results. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:100-5.
234. Delay D, Pellerin M, Carrier M, Marchand R, Auger P, Perrault LP, et al. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1219-23.
235. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1448-54.
236. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, et al. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:30-5.
237. 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.
238. Ruttman E, Legit C, Poelzl G, Mueller S, Chevtchik O, Cottogni M, et al. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:765-71.
239. Thuny F, Beurtheret S, Gariboldi V, Mancini J, Avierinos JF, Riberi A, et al. Outcome after surgical treatment performed within the first week of antimicrobial therapy during infective endocarditis: a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101:687-95.
240. 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.
241. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology*. 2003;61:1341-6.
242. 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.
243. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1125-9.
244. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:1737-41.
245. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2001;10:703-11.
246. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke*. 2006;37:2094-9.
247. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol*. 2004;251:1220-6.
248. 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.
249. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, et al. 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.
250. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, et al. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003;112:222-33.
251. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development

- of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11:159-61.
252. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:37-41.
 253. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345:1318-30.
 254. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:742-8.
 255. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:745-8.
 256. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57:329-43.
 257. Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, et al. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15:1607-14.
 258. 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.
 259. Ahmadi J, Tung H, Giannotta SL, Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies. *Neurosurgery*. 1993;32:45-9.
 260. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology*. 2002;222:389-96.
 261. 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.
 262. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1782-7.
 263. 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.
 264. González-Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J, Crespo F, García-Porrúa C, Corredoira J, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:9-19.
 265. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, Aguglia G, Bernardo ML, Gurgo AM. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. *Spine*. 2001;26:499-500.
 266. Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Sosner P, Burucoa C, Roblot P, et al. Clinical and laboratory characteristics of infective endocarditis when associated with spondylodiscitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:671-5.
 267. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodríguez D, Gasser I, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med*. 2005;118:1287.
 268. Lerner RM, Spataro RF. Splenic abscess: percutaneous drainage. *Radiology*. 1984;153:643-5.
 269. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol*. 1992;17:262-6.
 270. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:507-21.
 271. Steckelberg JM, Murphy JG, Wilson WR. Management of complications of infective endocarditis. En: Kaye D, editor. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press; 1992. p. 435-53.
 272. Martínez-Selles M, Muñoz P, Estévez A, Del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Creixems M, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1213-7.
 273. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, et al. 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.
 274. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1992;117:567-72.
 275. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J*. 2001;141:78-86.
 276. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis*. 1988;10:1163-70.
 277. Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, et al. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980-2004. *Heart*. 2006;92:1457-62.
 278. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, et al. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg*. 2002;74:S1781-5.
 279. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1996;335:407-16.
 280. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50:274-81.
 281. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590-3.
 282. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1151-8.
 283. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Ibrahim A, Amazouz M, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005;91:954-9.
 284. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007;28:760-5.
 285. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2023-9.
 286. Lamas CC, Eykyn 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.
 287. Pérez-Vázquez A, Farinas MC, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, González-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.
 288. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, González T, Carballo J, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis*. 1997;24:381-6.
 289. Akowuah 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.
 290. 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.
291. Gordon SM 3rd, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1388-92.
 292. 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.
 293. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, et al. 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.
 294. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart*. 1999;82:714-20.
 295. 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.
 296. 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.
 297. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation*. 2003;108:2015-31.
 298. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167:669-75.
 299. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, et al. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis*. 2004;39:68-74.
 300. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1851-9.
 301. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S, et al. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart*. 2004;90:882-6.
 302. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:46-53.
 303. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation*. 1998;97:1791-5.
 304. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007;116:1349-55.
 305. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation*. 1997;95:2098-107.
 306. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 1998;82:480-4.
 307. Vilacosta I, Sarria C, San Román JA, Jiménez J, Castillo JA, Iturralde E, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation*. 1994;89:2684-7.
 308. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart*. 1999;81:82-7.
 309. 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.
 310. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med*. 2000;133:604-8.
 311. Dumont E, Camus C, Victor F, De Place C, Pavin D, Alonso C, et al. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. Prospective assessment of a TEE-guided therapeutic strategy. *Eur Heart J*. 2003;24:1779-87.
 312. Love CJ, Wilkoff BL, Byrd CL, Belott PH, Brinker JA, Fearnot NE, et al. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:544-51.
 313. 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.
 314. Ruttman E, Hangler HB, Kilo J, Hofer D, Muller LC, Hintringer F, et al. 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.
 315. Del Río A, Anguera I, Miró JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, et al. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest*. 2003;124:1451-9.
 316. Bracke FA, Meijer A, Van Gelder LM. Pacemaker lead complications: when is extraction appropriate and what can we learn from published data? *Heart*. 2001;85:254-9.
 317. Jenkins SM, Hawkins NM, Hogg KJ. Pacemaker endocarditis in patients with prosthetic valve replacements: case trilogy and literature review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:1279-83.
 318. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation*. 1998;97:1796-801.
 319. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:374-9.
 320. 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.
 321. 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.
 322. 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.
 323. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart*. 2003;89:577-81.
 324. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med*. 1995;155:1641-8.
 325. Graves MK, Soto L. Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital. *South Med J*. 1992;85:378-80.
 326. San Román JA, Vilacosta I, Sarria C, Garcimartín I, Rollán MJ, Fernández-Avilés F. Eustachian valve endocarditis: is it worth searching for? *Am Heart J*. 2001;142:1037-40.
 327. Miró JM, Del Río A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin*. 2003;21:167-84.

328. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62:170-7.
329. San Román JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almería C, Sánchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1226-30.
330. San Román JA, Vilacosta I. Role of transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *Echocardiography*. 1995;12:669-72.
331. Herrera CJ, Mehlman DJ, Hartz RS, Talano JV, McPherson DD. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography for diagnosis of right-sided cardiac lesions. *Am J Cardiol*. 1992;70:964-6.
332. 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.
333. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med*. 1993;119:1017-28.
334. Haverkos HW, Lange WR. From the Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. *J Infect Dis*. 1990;161:894-902.
335. Martín-Dávila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J*. 2005;150:1099-106.
336. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. *Rev Infect Dis*. 1986;8:364-73.
337. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis*. 1986;8:374-96.
338. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripeleminamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis*. 1985;151:209-16.
339. Bisbe J, Miró JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1992;15:910-23.
340. Fortun J, Navas E, Martínez-Beltrán J, Pérez-Molina J, Martín-Dávila P, Guerrero A, et al. Short-course therapy for right-sided endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis*. 2001;33:120-5.
341. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortes E, Del Valle O, Planes A, González-Alujas T, et al. 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.
342. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med*. 1988;109:619-24.
343. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med*. 1994;121:873-6.
344. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis—recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect*. 1998;4 Suppl 3:S27-33.
345. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med*. 1992;117:560-6.
346. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:1227-31.
347. Fortun J, Pérez-Molina JA, Anon MT, Martínez-Beltrán J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:525-8.
348. 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.
349. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *J Infect Dis*. 1990;162:967-70.
350. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med*. 1996;101:68-76.
351. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Heart*. 1998;79:207-10.
352. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 1998;4 Suppl 3:S34-46.
353. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editores. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill-Livingstone; 1995. p. 2696-709.
354. Lemma M, Vanelli P, Beretta L, Botta M, Antinori A, Santoli C. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiopulmonary bypass on the progression to AIDS. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;40:279-82.
355. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:1104-7.
356. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, et al. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1943-8.
357. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, et al. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:118-25.
358. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. *J Heart Valve Dis*. 1993;2:129-37.
359. Miyagishima RT, Brumwell ML, Eric Jamieson WR, Munt BI. Tricuspid valve replacement using a cryopreserved mitral homograft. Surgical technique and initial results. *J Heart Valve Dis*. 2000;9:805-8.
360. Mestres CA, Miró JM, Pare JC, Pomar JL. Six-year experience with cryopreserved mitral homografts in the treatment of tricuspid valve endocarditis in HIV-infected drug addicts. *J Heart Valve Dis*. 1999;8:575-7.
361. 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.
362. 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.
363. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl B:2-6.
364. 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.
365. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj 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.

366. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, et al. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92:1490-5.
367. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, et al. 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.
368. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. 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:e1-121.
369. Moons P, De Volder E, Budts W, De Geest S, Elen J, Waeytens K, et al. 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.
370. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation*. 1993;87:1121-6.
371. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J*. 1997;18:503-6.
372. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juilliere Y, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart*. 1997;77:260-3.
373. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-43.
374. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med*. 1987;83:626-34.
375. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med*. 1996;100:90-7.
376. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suty C, Duchene F, Olaison L, et al. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:12-6.
377. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miró JM, Eykyn S, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med*. 2005;118:759-66.
378. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:2095-103.
379. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almería C, Rodrigo JL, De Marco E, et al. Better prognosis of elderly patients with infectious endocarditis in the era of routine echocardiography and nonrestrictive indications for valve surgery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:702-7.
380. Foley MR. Cardiac disease. En: Dildy GA, Belfort MA, Saade GR, Phelan JP, Hankins GDV, Clark SL, editores. *Critical care obstetrics*. 4.^a ed. Malden: Blackwell Science; 2004. p. 252-74.
381. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J*. 2003;96:1156-7.
382. Dajani AS Jr, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1997;277:1794-801.
383. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, et al. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med*. 2003;163:226-30.
384. 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.
385. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, et al. Survival of *Tropheryma whippelii*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun*. 2002;70:1501-6.
386. Boulou A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whippelii* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:747-52.