

Endocarditis infecciosa: un paradigma en la práctica clínica

Luis Manuel Paz Castillo Hernández¹ , Gianfranco Martinez-Colarossi¹ , Daniel Foldats-Pulido² .

Resumen

La endocarditis infecciosa es una enfermedad infecciosa infrecuente y severa, que afecta al endocardio lesionado en pacientes que coinciden con bacteremias o fungemias, por lo que colonizan el trombo que inicia a formarse y al ser cubierto por detritos celulares, fibrina, plaquetas y otros elementos, tiende a no ser detectado por la respuesta humoral en la mayoría de los casos; existen factores de riesgo predisponentes que facilitan que los gérmenes colonicen la superficie endocárdica, específicamente, a nivel de las válvulas del corazón. Por estas razones, se busca analizar la información publicada en literatura científica sobre la endocarditis infecciosa entre los años 2020 y 2022, al realizar una revisión sistemática de 44 artículos posterior a una selección inicial de 66 artículos que se obtuvieron a través de motores de búsqueda como Pubmed, Medscape, Scielo y Google Scholar, asociados con “Endocarditis Infecciosa” o “*Infective Endocarditis*”. Cabe resaltar que, las bacterias gram positivas son los agentes etiológicos más frecuentes que causan esta enfermedad, y el diagnóstico se basa en criterios clínicos y paraclínicos, por lo que sirven de guía los criterios de Duke modificados. El *gold standar* para el diagnóstico paraclínico por imágenes es demostrar la vegetación en el ecocardiograma transesofágico por su mayor sensibilidad y se concluye que el diagnóstico oportuno disminuye en gran medida el porcentaje de mortalidad de estos pacientes, al poder implementar tratamiento médico y/o quirúrgico.

Palabras clave: Endocarditis, endocarditis infecciosa, vegetación, revisión sistemática.

Infective endocarditis: a paradigm in clinical practice

Abstract

Infective endocarditis is an infectious disease that is severe and uncommon, it affects the damaged endocardium in patients with bacteremia or fungemia, therefore bacteria colonize the thrombus that is forming and they start to be covered up by detritus, fibrine, and platelets, among others, this is the reason why the immunological humoral response does not detect it at early stages, there are also predisponent risks factors which allow microorganism growth on the endocardium surface, specifically on cardiac valves surface. The objective of this study is to analyze current data on regard of infective endocarditis between 2020 and 2022. A systematic review was made from 44 papers after an initial selection of 66 research using searchers such as Pubmed, Medscape, Scielo, and Google Scholar, associated with “Endocarditis Infecciosa” and “*Infective Endocarditis*”. Gram-positive bacteria were the most frequent etiological causes of infective endocarditis, and its diagnosis is depending on the clinical and paraclinical investigation, this is the reason why the diagnosis is based on modified Duke criteria. The imaging diagnosis gold standard is the transeophageal echocardiogram with the highest sensibility, where the vegetation can be demonstrated, and we conclude that an early diagnosis decreases the mortality rate in these patients, where medical and/or surgical treatment can be implemented.

Keywords: Endocarditis, infective endocarditis, vegetation, systematic review.

¹Centro Médico Docente La Trinidad. ²Coordinador de Hospitalización, Centro Médico Docente La Trinidad
Autor Correspondiente: Luis Manuel Paz Castillo Hernandez. e-mail: luispch1895@gmail.com
Recibido: 24/03/2023- Aceptado: 01/09/2024

Introducción

Existe evidencia sobre endocarditis infecciosa (EI) desde el siglo XIX de endocarditis infecciosa, considerada como una enfermedad letal y de diagnóstico difícil. En el siglo XX, con el descubrimiento de los antibióticos, se logró disminuir la mortalidad de 100% a una tasa alrededor de 40%; en aras de disminuirla desde entonces¹.

Es importante decir que, entre los síndromes infecciosos potencialmente mortales, tenemos a la endocarditis infecciosa, la cual es infrecuente, y se define como una enfermedad infecciosa severa que afecta la superficie endocárdica del corazón, debido a la colonización hematógena de bacterias u hongos, afectando así a las válvulas del corazón¹⁻³. Clásicamente se describe una lesión que se conoce como vegetación, que no es más que diversos componentes inflamatorios celulares, plaquetas, fibrina y microorganismos¹. Usualmente, la EI ocurre en pacientes a causa de largas estancias hospitalarias y vigilancia médica estricta, y a pesar de tener múltiples avances en las últimas décadas sobre su diagnóstico y tratamiento, el porcentaje de mortalidad en 1 año se encuentra alrededor de un 30-40%, siendo un punto clave su diagnóstico oportuno para minimizarlo¹⁻³.

Cabe resaltar que, dentro de la EI se describen factores de riesgos como lo son implantes valvulares ya sean biológicos o mecánicos, enfermedades congénitas cardíacas complejas, implantes cardiovasculares, y dispositivos electrofisiológicos, procedimientos de endodoncia, pacientes que se realizan hemodiálisis además de pacientes quienes han tenido endocarditis infecciosa previamente; utilización de drogas endovenosas la cual se asocia a endocarditis del corazón derecho en el 86% de las veces, con afectación de la válvula tricúspide en el 90%⁴⁻⁶.

En relación a los factores de riesgo representados por procedimientos invasivos, los que se asocian con mayor probabilidad de generar una endocarditis son las instrumentaciones dentales (endodoncia), seguido de catéteres venosos centrales y accesos venosos periféricos crónicos y, por último, la estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI)^{6,7}.

En vista de la frecuencia de la EI, es imperioso mencionar que su incidencia anual es de aproximadamente 3

a 10 casos por cada 100,000 personas; se puede ver en tanto en hombre como en mujeres⁷⁻⁹, sin embargo, algunos estudios en Europa y Latinoamérica concluyen que existe predominio por el sexo masculino^{10,11}, y la predilección de edad se encuentra en mayores de 65 años. A su vez, la mortalidad durante la hospitalización ronda entre el 20 al 25%¹². Se ha descrito que la endocarditis a pesar de poder afectar cavidades derechas, izquierdas o ambas, tiende a ser más común la EI de cavidades izquierdas; y en el caso del lado derecho, es menos frecuente, se describe de un 5 al 10%.¹²

Como se ha mencionado, la EI presenta una mortalidad intrahospitalaria que varía entre el 14 al 18% durante la hospitalización; 38-40% después de un año y 47% después de 5 años¹³, variando dependiendo del área geográfica¹⁴. Si se enfoca a las EI que son causadas por hongos, esta tiene una mortalidad del 40% durante la hospitalización, y tiende a ser más elevada en comparación con las bacterias por demoras en su diagnóstico.¹⁵

Desde este enfoque, epidemiológicamente se pueden asociar la EI con enfermedades crónicas; en este sentido, la literatura asocia que, de la totalidad de pacientes con dicha patología, existe un 33% de ellos con diabetes mellitus tipo 2, un 27% con diagnóstico de enfermedad renal crónica, 30 % con cardiopatía isquémica y aproximadamente un 17% con EPOC¹⁶. Algunos autores afirman que se debe tomar como un antecedente de relevancia a las infecciones previas del tracto respiratorio superior, así como a las enfermedades reumáticas cardíacas¹⁷.

De igual forma, la EI puede clasificarse dependiendo de si el compromiso es debido a una válvula nativa, es decir, cuando la infección se encuentra en una válvula cardíaca natural; o si es debido a una válvula protésica, es decir, en aquella en donde la infección ocurre en un sustituto mecánico o biológico, autólogo o heterólogo de una válvula nativa. En el caso de la endocarditis de válvula nativa, se puede clasificar en EI aguda (menor a un mes de evolución, con evolución rápida, agresiva y toque del estado general) y EI subaguda (insidiosa, cronicidad, anorexia, pérdida de peso). En caso de endocarditis de válvulas protésica, se clasifica de acuerdo al material de la prótesis, y de acuerdo a su evolución si es precoz (menos de un año) o tardía (más de un año)¹⁸.

Es de gran relevancia mencionar que, en Venezuela, la literatura científica que trata sobre epidemiología o actualizaciones relacionadas con endocarditis infecciosa, son escasas; de igual forma es necesario ampliar la evidencia científica que existe sobre este tema, resaltando la importancia del diagnóstico oportuno en la disminución de la mortalidad de estos pacientes. Todo lo anteriormente mencionado, conlleva a la necesidad de realizar búsqueda de información sobre EI, lo cual es necesario para poder brindar herramientas útiles y actualizadas a profesionales del área de salud que, en base a los conocimientos teóricos que brinda esta revisión, puedan realizar un correcto diagnóstico; por lo que el objetivo de la presente revisión sistemática es analizar la información publicada en literatura científica sobre la endocarditis infecciosa entre los años 2020 y 2022.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica enfocada en endocarditis infecciosa en adultos, sobre artículos de investigación publicados entre los años 2020-2022; se utilizaron motores de búsqueda como Pubmed, Medscape, Google Scholar y Scielo; ésta búsqueda fue limitada a artículos escritos en idiomas Español e Inglés; se utilizó como filtro de búsqueda el tiempo que

comprende los años antes mencionados. Se utilizaron como palabras claves para la búsqueda el término “Endocarditis Infecciosa”, “*Infective Endocarditis*”; de los cuáles se seleccionaron 66 artículos, entre ellos se incluyen revisiones sistemáticas, metanálisis, series de casos, artículos originales observacionales, descriptivos, retrospectivos, y multicéntricos. Tres revisores de forma independiente realizaron la revisión de títulos y resúmenes de la totalidad de los artículos, excluyendo 22 de éstos, por tratar temas enfocados en endocarditis infecciosa en pacientes pediátricos, aquellos enfocados en la rama de veterinaria; artículos duplicados, aquellos que trataban solamente de endocarditis cardiaca no infecciosa, aquellos escritos en idiomas diferentes al español e inglés y aquellos a los cuáles no se pudo obtener acceso; se resume en la figura 1.

Etiología

Cuando hablamos de la etiología de la endocarditis infecciosa podemos observar que los agentes causales más común son el *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, *Staphylococcus aureus*, y otros estafilococos coagulasa negativos, grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) donde el *Cardiobacterium* y el *Haemophilus* spp. son los más comunes en un 27% cada uno¹⁹, al igual que el *Enterococcus*²⁰.

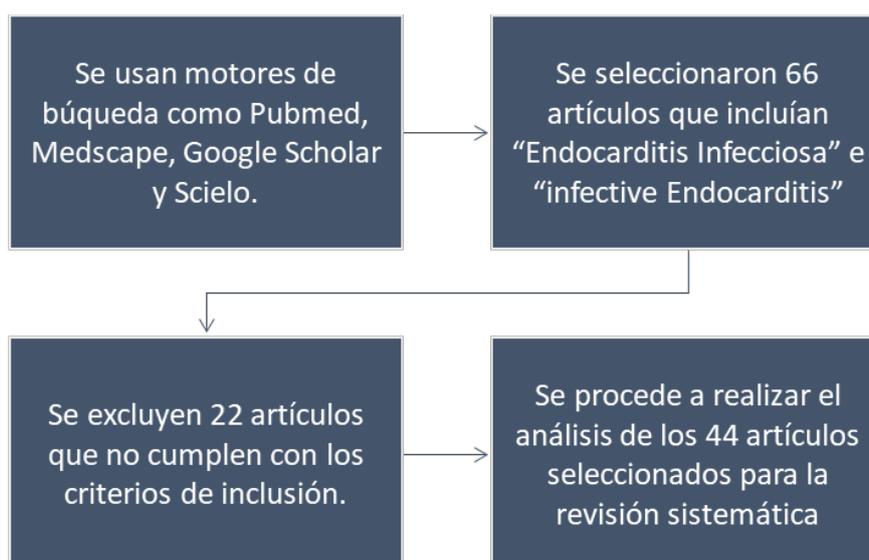


Figura 1: Representación esquemática del proceso de selección de los estudios para realizar la revisión sistemática.

Se habla que solamente los cocos gram positivos ocupan el 80 al 90 % de los casos y solo el *Staphylococcus aureus* ocupa el 30% de los casos a lo largo del mundo, siendo el más frecuente⁹. Por otro lado, si se enfoca desde el punto de vista de etiologías fúngicas, la *Candida* spp. es el agente causal más común en un 49,6%, seguido del *Aspergillus* spp. con un 30% de las EI micóticas²⁰.

Es importante destacar que la literatura reporta casos de microorganismos no habituales, como por

ejemplo especies de *Klebsiella*, en donde se observa que la más común es la *K. pneumoniae* en el 76,3%, seguida de *K. oxytoca* en un 20,3%²¹; también se han reportado casos de EI causada por gonococo, pero en la actualidad es considerado como una de las etiologías más infrecuente²². En este mismo orden de ideas, existen reportes de *Kytococcus schroeteri*²³, *Nocardia* spp²⁴, *Enterococcus* spp²⁴, *Brucella* spp²⁵, *Moraxella* spp.²⁶ Por último, es importante resaltar que en la Tabla 1 se resumen los microorganismos más

Tabla 1: Asociación entre factores epidemiológicos y factores de riesgo con microorganismos causales de EI.

| Factor de riesgo / epidemiológico | Microorganismo frecuente |
|--|--|
| Uso de drogas endovenosa | <i>S. aureus</i> , incluyendo SAMR, estafilococos coagulasa negativo, estreptococo beta hemolítico del grupo B, hongos, bacilo gram negativo aeróbico, incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , polimicrobial. |
| Dispositivos médicos cardiovasculares permanentes | <i>S. aureus</i> , estafilococos coagulasa negativo, hongos, bacilo gram negativo aeróbico, <i>Corynebacterium</i> sp. |
| Pacientes con exposición a perros o gatos | <i>Bartonella</i> spp, <i>Pasteurella</i> spp, <i>Capnocytophaga</i> spp. |
| Quemados | <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , hongos, y bacilos gram negativos aeróbicos. |
| Neumonía y meningitis | <i>S. pneumoniae</i> |
| Diabetes Mellitus | <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos beta hemolítico. |
| Contacto con leche contaminada o animales de granja infectados | <i>Brucella</i> spp, <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Erysipelothrix</i> spp. |
| Pacientes indigentes y con ectoparásitos | <i>Bartonella</i> spp. |
| Enfermedades genitourinarias, incluyendo embarazo, parto o aborto. | <i>Enterococcus</i> spp, <i>S. agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , bacilo gram negativo aeróbico. |
| Enfermedades crónicas de piel | <i>S. aureus</i> , estreptococos B hemolítico |
| Procedimientos dentales o enfermedades dentales crónicas que afecten raíz. | Estreptococos del grupo viridans, <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> spp, <i>Gemella</i> spp, HACEK, |
| Transplante de órganos sólidos | <i>S. aureus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp. |
| Alcoholismo o cirrosis | <i>Bartonella</i> spp, <i>Aeromonas</i> spp, <i>Listeria</i> spp, <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos beta hemolítico. |
| Lesiones gastrointestinales | <i>S. galloyticus (bovis)</i> , <i>Enterococcus</i> spp, <i>Clostridium septicum</i> . |
| Reemplazo valvular temprano (menor a un año) | Estafilococo coagulasa negativo, <i>S. aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> spp, <i>Legionella</i> spp. Hongos y bacilos gram negativos. |
| Reemplazo valvular tardía (mayor a un año). | Estafilococos coagulasa negativos, estreptococos del grupo viridans, especies de enterococos, hongos, <i>S. aureus</i> y <i>Corynebacterium</i> sp. |

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. HACEK: *Haemophilus* spp, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*. *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*. *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*²⁰.

frecuentes dependiendo de los factores de riesgo y epidemiológicos del paciente²⁶.

Fisiopatología

En modelos animales, se ha demostrado que la existencia de endocarditis infecciosa en ausencia de daño endotelial o en la superficie endocárdica preexistente es extremadamente inusual; por lo que los factores predisponentes son indispensables para que pueda ocurrir, especialmente aquellos que involucren daño valvular, clásicamente por procesos degenerativos o reumáticos; en el caso de que el microorganismo causal sea el *S. aureus*, se han descrito casos con endotelio y válvulas intactas. En vista de considerar a la EI como un proceso multifactorial, se necesita para que ocurra colonización bacteriana o fúngica de dos elementos: alteración en la superficie endocárdica y presencia de microorganismo patógeno en el torrente sanguíneo²⁷.

Aunado a lo anterior, las alteraciones que ya se han comentado inducen turbulencia del flujo sanguíneo y turbulencia mecánica que genera el daño endotelial y en la superficie endocárdica necesario para que pueda ocurrir la EI; incluso, en la actualidad se ha demostrado que procesos inflamatorios de válvulas son factor predisponente para EI; por lo que se puede explicar el por qué microorganismos como *S. aureus* pueden ser agentes causales en individuos aparentemente sanos²⁷.

Se pueden explicar de forma secuencial que; inicialmente es necesario que exista un sustrato para que, al ocurrir la diseminación bacteriana, ella pueda colonizar a nivel del endocardio dañado, en donde al haber un fenómeno trombotico cuando ocurre la bacteriemia o fungemia, éstas pueden implantarse en el trombo que se está formando. Por otro lado, el continuo daño a nivel endocárdico, junto con la fibrina, detritos celulares y el proceso inflamatorio local, cubren al microorganismo haciendo que sea menos accesible al sistema inmunológico y favorezca la colonización y crecimiento del microorganismo²⁸.

Clásicamente, para que pueda ocurrir la bacteriemia, los microorganismos tienden a acceder a través de diseminación hematogena, por la cavidad oral (procesos de endodoncia o crónicos como implantes infectados, raíces infectadas secundarias a caries dental u otros),

por diseminación de vías venosas centrales o periféricas colonizadas, pacientes con cirugías valvulares, usuarios de drogas endovenosas u otros. Así es como al ingresar por translocación de áreas epiteliales, llegan al endocardio dañado y proliferan protegidos por una matriz de plaquetas y fibrinas, formando la vegetación; las bacterias gram negativos tienden a ser más afectadas por la respuesta humoral del individuo mientras que las gram positivas, gracias a las adhesinas en su superficie como las moléculas adhesivas de reconocimiento de la matriz en la superficie microbial (MSCRAMMs) y moléculas adhesivas secretables de repertorio expandido (SERAMs) pueden reconocer las integrinas específicas de la superficie endotelial y endocárdica, interactuando con plaquetas y otras proteínas de la cascada de coagulación y favorecen su colonización más rápida (características del *S. aureus*)²⁹.

En relación a lo anterior, la vegetación, que se forma debido a su organizado y complejo biofilm; representa la clave del proceso patológico que caracteriza a la endocarditis infecciosa, debido al crecimiento bacteriano con bacteriemia continua con posibilidad de focos sépticos metastáticos, a que la invasión de la cual la vegetación se ha anclado puede conducir a destrucción valvular e inestabilidad hemodinámica, y que la friabilidad de la masa vegetativa puede producir embolismo de partes que se desprendan; afectando gravemente el pronóstico de los pacientes con este diagnóstico³⁰.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son extremadamente variadas, sin embargo, la fiebre es el síntoma más común con una prevalencia del 95% de los casos⁹, la cual puede estar asociada con sudoraciones nocturnas, escalofríos, pérdida de peso, disnea, pérdida del apetito, malestar general, cefalea, dolor abdominal, mialgias, artralgias, tos y dolor pleurítico; dependiendo de si su inicio es agudo o subagudo las manifestaciones pueden presentarse de forma abrupto y agresivo con deterioro hemodinámico o de forma insidiosa³¹.

Además de lo que se ha descrito, los pacientes pueden presentar al examen físico taquicardia y esplenomegalia como manifestaciones de inflamación sistémica. A su vez, es frecuente la aparición del soplo cardíaco *de Novo*, el cual se presenta en un 85% de los

pacientes, y depende de la válvula afectada, aunque es importante recordar la mayor incidencia es en aquellas de cavidades izquierdas,³² también se han descrito bloqueos auriculoventriculares³³, sin embargo, estos hallazgos pueden resultar inespecíficos por su alta prevalencia en adultos mayores³⁴.

Además, las manifestaciones clínicas pueden variar dependiendo del potencial embolizador de la endocarditis, ya que puede afectar el sistema nervioso central³⁴ o el sistema musculoesquelético por embolismos a distancia, produciendo cianosis distal³⁴ y lesiones dermatológicas, donde por ejemplo los nódulos de Osler (lesiones nodulares, dolorosas en pulpejo de dedos) y las manchas de Janeway (máculas o nódulos eritematosos-hemorrágicos en palmas y plantas), incluso, al examen ocular se describen lesiones características como lo son las manchas de Roth (hemorragias retinianas de centro pálido); sin embargo, estos signos descritos solo se observan en el 5 al 10% de los casos, y son característicos de bacteriemia prolongada³⁵.

Diagnóstico

Al hablar del diagnóstico evidentemente hay que tomar en cuenta el curso de la enfermedad, la epidemiología y los factores de riesgo que presente el paciente, así como el examen físico, debido a que estos son quienes establecen la sospecha de EI para poder realizar el diagnóstico, sin embargo, la importancia de los estudios de imagen para identificar la vegetación es de gran relevancia para su confirmación³⁵.

Por otro lado, la obtención del diagnóstico debe de ir de la mano con la identificación del germen, para esto se utilizan los hemocultivos. Se dice que aproximadamente en el 90% de los casos de EI, el germen causal se identifica en las 2 primeras tomas de hemocultivo, por dos sets 30 sin embargo cuando el paciente ya ha recibido antibioticoterapia previa, solo en el 50% de los casos se identifica el germen causal^{30,31}. En contraste, en estudios realizados en Latinoamérica se observa que el porcentaje de hemocultivos negativos en endocarditis infecciosa es de aproximadamente 23%³⁶.

En la práctica médica, los criterios de Duke modificados (Tabla 2), son los más utilizados para

guiar el diagnóstico de esta enfermedad³². Estos criterios diagnósticos comprenden las características, paraclínicas e imagenológicas que podrían encontrarse en la endocarditis infecciosa, teniendo una sensibilidad de 80% en el diagnóstico de la misma³³. Toma en cuenta criterios mayores y menores, donde se mide la presencia o no de hemocultivos positivos, observación de vegetaciones en las válvulas cardiacas, y presencia o no de signos y síntomas relacionadas con la endocarditis; estos se resumen en la tabla 2³⁷.

Desde el punto de vista de estudios de laboratorio, se observan resultados inespecíficos²⁰, donde puede haber aumento de los marcadores inflamatorios (VSG, PCR), anemia normocrómica-normocítica, factor reumatoide positivo, hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia, inmunocomplejos circulantes, hipocomplementemia y pruebas serológicas con falsos positivos para sífilis^{20,29}; uroanálisis con evidencia de proteinuria, hematuria macroscópica, y piuria, entre otros²⁹.

Es de destacar que el estudio *Gold* estándar para el diagnóstico de la EI es el ecocardiograma transesofágico que tiene un 90% de sensibilidad en su diagnóstico al poder visualizar la lesión característica: la vegetación^{17,20,29}. En este sentido, el ecocardiograma transtorácico, disminuye radicalmente su sensibilidad que se encuentra en aproximadamente 70% en válvulas nativas y disminuye a rangos cercanos al 50% para válvulas protésicas³⁴. En la actualidad, se han estudiado nuevos métodos diagnósticos como la tomografía axial computarizada de corazón, donde estudios han demostrado sensibilidad cercana a la del ecocardiograma transesofágico, sin embargo, el tamaño de la vegetación es un factor determinando debido a que no evidencia vegetaciones menores a 4 mm²⁹.

Otros recursos, como la Tomografía por Emisión de Positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET/CT)³⁴ ha demostrado utilidad cuando se sospecha de EI, en este sentido, puede establecer directamente la presencia de una infección en el endocardio o usarse para encontrar evidencia de infección diseminada o puertas de entrada en la EI, sin embargo, su asequibilidad es limitada³². Además, también se ha descrito el uso de la resonancia magnética cerebral para evaluar posibles lesiones isquémicas en pacientes con endocarditis confirmadas y embolismos por vegetaciones³⁵.

Tabla 2: Definición de los criterios diagnósticos de endocarditis infecciosa modificados por la Sociedad Europea de Cardiología (2023).

| Crterios mayores |
|---|
| <p>(i) Hemocultivos positivos para EI</p> <p>(a) Microorganismos típicos compatibles con EI en dos hemocultivos separados: estreptococos orales, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (previamente <i>S. bovis</i>), grupo HACEK, <i>S. aureus</i>, <i>E. faecalis</i></p> <p>(b) Microorganismos compatibles con EI en hemocultivos positivos continuos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas obtenidas con > 12 h de separación • En 3 o en la mayoría de ≥ 4 hemocultivos separados (la primera y la última muestra obtenidas con ≥ 1 h de separación) <p>(c) Un único hemocultivo positivo para <i>C. burnetii</i> o títulos de anticuerpos de IgG fase I $> 1:800$</p> |
| <p>(ii) Pruebas de imagen positivas para EI:</p> <p>Lesiones valvulares, perivalvulares/periprotésicas, anatómicas y metabólicas de material extraño características de EI detectadas mediante cualquiera de las siguientes técnicas de imagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía (ETT y ETE) • TC cardíaca • 18F-FDG-PET/ATC • SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos |
| Crterios menores |
| <p>(i) Enfermedades predisponentes (como cardiopatía predisponente con riesgo alto o intermedio de EI o ADVP)^a</p> <p>(ii) Fiebre, definida como temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>(iii) Diseminación vascular embólica (incluida la asintomática detectada solo por imagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Embolos/infartos y abscesos sistémicos y pulmonares mayores • Complicaciones sépticas osteoarticulares hematógenas (espondilodiscitis) • Aneurismas micóticos • Lesiones intracraneales isquémicas/hemorragias • Hemorragias conjuntivales • Lesiones de Janeway <p>(iv) Fenómenos inmunitarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis • Nódulos de Osler y manchas de Roth • Factor reumatoide <p>(v) Evidencia microbiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba • Evidencia serológica de infección activa por un microorganismo compatible con EI |
| Clasificación de la EI (durante el ingreso y el seguimiento) |
| <p>Definitiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 criterios mayores • 1 criterio mayor y al menos 3 criterios menores • 5 criterios menores <p>Posible</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 criterio mayor y 1 o 2 criterios menores • 3-4 criterios menores <p>Descartada</p> <ul style="list-style-type: none"> • No cumple los criterios de EI definitiva o posible durante el ingreso, con o sin un diagnóstico alternativo firme |

^aF-FDG: 18 F-fluorodesoxiglucosa; ADVP: adicto a drogas por vía parenteral; ATC: angiografía mediante tomografía computarizada; EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transefágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; HACEK: *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*; Ig: inmunoglobulina; SPECT/TC: tomografía por emisión monofotónica/tomografía computarizada.

^aPara una explicación más detallada de las enfermedades predisponentes se refiere al lector a la sección 3.

Por otro lado, también se puede mencionar que, en el proceso del diagnóstico de la EI, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)¹⁹ en 2023, según los criterios diagnósticos que resume, muchos concuerdan con los expuestos por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)¹⁸ que se recumen en la tabla 2. En contraste, al hablar sobre criterios mayores; la ESC incluye además del ecocardiograma (transefágico o transtorácico), a la tomografía cardíaca, al 18 F-FDG-PET/CT y al SPECT/CT, por lo que se amplían las opciones radiodiagnósticas a utilizar como se explicó en párrafos previos.

Tratamiento

Algunas recomendaciones generales para el tratamiento de la endocarditis infecciosa que se deben tomar en cuenta a la hora de iniciar tratamiento están dirigidas a iniciar la cuenta de días de duración del tratamiento a partir de la fecha en que los hemocultivos resulten negativos, tomando en cuenta que los iniciales

resulten positivos (evidencia C); es razonable solicitar al menos dos sets de hemocultivos cada 24 a 48 horas hasta que resulten negativos (evidencia C); si cultivos intraoperatorios de tejido resultan positivos después de cirugía valvular se deben iniciar terapia antibiótica (evidencia B)^{18,36}.

En caso de estreptococos del grupo *viridans* y *S. gallolyticus* (bovis) en paciente que no sean usuarios de drogas endovenosas con EI de válvula nativa, se recomienda uso de penicilina G cristalina o ceftriaxone como monoterapia por 4 semanas de duración. Existe un régimen de 2 semanas que adiciona gentamicina como terapia dual con alguno de los anteriores, en pacientes que no tengan enfermedad renal de base. En aquellos pacientes con alergias o resistencia a penicilinas o ceftriaxone, curso de vancomicina por 4 semanas es recomendable. En caso de que sea en pacientes con EI y válvula protésica, se recomienda penicilina G cristalina o ceftriaxona por 6 semanas con o sin gentamicina por 2 semanas. En caso de alergia

o resistencia a los anteriores, se recomienda el uso de Vancomicina como monoterapia^{18,37}.

Por otro lado, en caso de que la EI sea causada por estreptococos menos frecuentes como *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y estreptococos B hemolíticos del grupo B, C, F y G; se recomienda el uso de penicilina, cefazolina o ceftriaxona; en caso de resistencia se puede usar vancomicina por curso de 6 semanas si es *S. pneumoniae*, 4 a 6 semanas en *S. pyogenes* y 2 semanas si es por estreptococos B hemolíticos del grupo B, C, F o G. En caso de que sea en pacientes con *S. pneumoniae* resistente a penicilina se recomienda uso de cefalosporinas de tercera generación, y en caso de estar coexistiendo con meningitis, usa cefotaxima o ceftriaxona a altas dosis. En caso de *S. pneumoniae* con resistencia a cefotaxima con CMI mayores a 2mcgr/mL se puede asociar vancomicina o rifampicina^{18,38}.

Por otro lado, en caso de que el agente causal sea *S. aureus* o se sospeche de él, la gentamicina no debe de usarse, en caso de abscesos cerebrales se debe de usar nafcilina en lugar de cefazolina, y vancomicina en caso de intolerancia a nafcilina. El uso de terapia empírica de combinar vancomicina con betalactámico antiestafilococo hasta conocer la susceptibilidad a oxacilina no es certera; y se deben de usar estos últimos y no penicilina G cristalina. En caso de MSSA, en EI de válvula nativa de cavidades izquierdas se recomienda nafcilina por 6 semanas. En caso de MRSA el uso de daptomicina es una alternativa a la vancomicina. En caso de alergias a penicilinas, en lugar de nafcilina se recomienda usar cefalizola o vancomicina o daptomicina, no se recomienda el uso de clindamicina o rifampicina. Por otro lado, en caso de que la infección ocurra en válvula protésica, se recomienda asociar Vancomicina y rifampicina por 6 semanas con gentamicina por 2 semanas^{18,39}.

A la hora de que se aíse como agente causal un enterococo, se debe iniciar tratamiento con vancomicina o penicilina, en caso de resistencia se considera el uso de daptomicina o linezolid; dependiendo de la susceptibilidad del germen aislado. Se puede usar gentamicina en caso de que sea sensible, diario en dosis de cada 8 horas en lugar de una vez al día. El periodo varía de 4 a 6 semanas en caso de válvula nativa y 6 semanas en caso de válvula protésica. En caso de que exista *E. faecalis* con resistencia intrínseca a penicilinas,

se recomienda asociar vancomicina y gentamicina; otra alternativa es daptomicina^{18,37,38}.

En relación a los microorganismos del grupo HACEK, se recomienda el uso de ceftriaxona, por 4 semanas en caso de implicarse una válvula nativa o 6 semanas si es una protésica. No se recomienda el uso de gentamicina, se puede considerar fluorquinolonas en caso de resistencia a ceftriaxone o ampicilina sulbactam. Por otro lado, en caso de que sea una bacteria gram negativa por microorganismo que no sea del grupo HACEK se debe considerar la cirugía cardiaca junto con la combinación de cursos de antibióticos prolongados con antibióticos que cubran *P. aeruginosa*, se sugiere solicitar evaluación por especialista en enfermedades infecciosas^{18,38,39}.

En caso de que los hemocultivos estén negativos, se debe realizar una nueva revisión de la historia clínica detallada, considerando factores epidemiológicos, antecedentes cardiovasculares, curso clínico, severidad, sitios extra cardiacas, en caso de pacientes con inicio agudo (días) se debe pensar en cubrir *S. aureus*, estreptococos beta hemolíticos del grupo B y aerobios bacilos gram negativos; en caso de inicio subagudo (semanas), cubrir *S. aureus*, estreptococos del grupo *viridans*, HACEK y enterococos. En casos de válvulas protésicas, cubrir estafilococo, enterococo y bacilos gram negativos aeróbicos^{18,37,38}.

En este orden de ideas, al cubrir microorganismos de etiología micótica, se deben cubrir *Candida* spp. Incluyendo anfotericina b y flucitosina por periodos largos mayores incluso a 6 semanas; luego de terapia parenteral es razonable usar azoles vía oral; sin embargo, en la gran mayoría de pacientes con EI por hongos se debe realizar cirugía valvular^{18,39}.

Es menester aclarar que existen casos en donde la cirugía valvular está indicada, como por ejemplo en aquellos casos de cirugía valvular temprana, que presenten infección micótica o bacteriana resistente, disfunción valvular, no respondan a los 5-7 días posterior al uso de terapia dirigida al microorganismo aislado o de forma empírica, que presente embolización recurrente o vegetaciones móviles mayores a 10mm, signos de insuficiencia cardiaca, fístula intracardiaca, dehiscencia, o absceso aórtico^{18,36,37}.

Complicaciones

Las complicaciones de la EI, son frecuentes y mortales en muchas circunstancias, entre ellas se encuentran las complicaciones embólicas que son producto de las vegetaciones, que pueden comprometer cualquier parte del cuerpo, ya sea en las extremidades, o en órganos vitales como el riñón, cerebro y/o pulmones. Las complicaciones más frecuentes son las complicaciones cardíacas, donde tenemos las valvulopatías que pueden conllevar insuficiencia en cualquiera de las válvulas cardíacas, ya sean nativas o protésicas, hasta ser dejar de ser útiles y requerir de tratamiento quirúrgico^{20,40}.

Si se realiza un enfoque desde el punto de vista del tipo de válvulas afectadas, existe un mayor número de casos en válvulas nativas. La insuficiencia cardíaca congestiva ocurre entre el 40% al 45% de los pacientes y se debe a la disfunción valvular, al igual que los abscesos peri-valvulares que se presentan del 30% al 40% de los casos y generalmente es más común en la válvula mitral. También tenemos complicaciones raras como el síndrome coronario agudo que se ve en el 2,9% y conlleva una mortalidad del 64%^{20,40,41}.

En este orden de ideas, las complicaciones neurológicas representan del 25 al 40% de las complicaciones en donde los eventos cerebrales isquémicos corresponden al 49% de la totalidad, seguidos de los ataques isquémicos transitorios con un 18%⁴². Además, existen complicaciones pulmonares, en donde el trombo embolismo pulmonar es la forma de presentación más temible, que se relaciona directamente con EI de ventrículo derecho con vegetaciones de gran tamaño, principalmente a nivel de la válvula tricúspide, en un 26,6% de los casos. Por último, una de las complicaciones de la endocarditis con más severidad son los aneurismas micóticos los cuales tienen una mortalidad del 30%, y en el caso de que haya rotura del mismo, la mortalidad aumenta a un 80%^{29,42-44}.

Conclusiones

La EI es una enfermedad infecciosa infrecuente y severa que afecta la superficie interna del corazón, clásicamente manifestando vegetaciones en válvulas cardíacas pudiendo afectar válvulas nativas

o protésicas; su etiología varía dependiendo de factores de riesgo y epidemiológico, sin embargo, los microorganismos más frecuentes son los de origen bacteriano, entre ellos los cocos gram positivo y gérmenes dentro del grupo HACEK; por otro lado, su diagnóstico se basa en criterios clínicos y paraclínicos resumidos en los Criterios de Duke, así como el método de elección o *Gold* estándar continúa siendo el ecocardiograma transesofágico; su diagnóstico precoz es indispensable para reducir la mortalidad por esta entidad.

Conflicto de interés

Ninguno de los autores de esta investigación tiene algún conflicto de intereses.

Referencias

1. Melissa, N. y Orias, M. Endocarditis infecciosa. Revista Médica Sinergia, Vol. 5, Num. 12, San José, Costa Rica. Consultado y revisado en 2020. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/615>
2. Talha KM, Dayer MJ, Thornhill MH, Tariq W, Arshad V, Tleyjeh IM, et al. Temporal Trends of Infective Endocarditis in North America From 2000 to 2017 25;8(11). Systematic Consultado y revisado en 2021. <https://academic.oup.com/ofid/article/8/11/ofab479/6375249>
3. Wright WF, Yenokyan G, Simner PJ, Carroll KC, Auwaerter PG. Geographic Variation of Infectious Disease Diagnoses Among Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2022 Apr 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35450085/>
4. Gibbons, Edward F; Huang, Gary; Aldea, Gabriel et al. A Multidisciplinary Pathway for the Diagnosis and Treatment of Infectious Endocarditis. Critical Pathways in Cardiology: December 2020 - Volume 19 - Issue 4 - p 187-194
5. Tackling G, Lala V. Endocarditis Antibiotic Regimens. 2022. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing in 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194319/>
6. Shmueli H, Thomas F, Flint N, Setia G, Janjic A, Siegel RJ. Right-sided infective endocarditis 2020: Challenges and updates in diagnosis and treatment. 2020;9(15). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.017293>
7. Musci T, Grubitzsch H. Healthcare-Associated Infective Endocarditis-Surgical Perspectives. J Clin Med. 2022 Aug 24;11(17). <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/17/4957>
8. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M et al. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. [Internet]. J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 11;75(5):482-494.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029130/>
9. Yallowitz AW, Decker LC. Infectious Endocarditis. 2022 Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491573/>.
 10. Urina-Jassir M, Jaimes-Reyes MA, Martínez-Vernaza S, Quiroga-Vergara C, Urina-Triana M. Clinical, Microbiological, and Imaging Characteristics of Infective Endocarditis in Latin America: A Systematic Review. *Int J Infect Dis*. 2022 117:312-321 Abril. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35181535/>
 11. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, Arshad V, Tariq W, Tleyjeh IM *et al*. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century *Open Heart*. 2021 Octubre. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34670832/>
 12. Østergaard L, Valeur N, Tuxen CD, Bundgaard H, Iversen K, Moser C, *et al*. Infective endocarditis 2022 Marzo. *Danish*. <https://europepmc.org/article/med/35319455>
 13. El-Dalati S, Cronin D, Shea M, Weinberg R, Riddell J 4th, Washer L *et al*. Clinical Practice Update on Infectious Endocarditis. *Am J Med*. 2020 Jan; 133(1):44-49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521667/>
 14. Noubiap JJ, Nkeck JR, Kwondom BS, Nyaga UF Epidemiology of infective endocarditis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2022;10(1): 77–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9510687/>
 15. Meena DS, Kumar D, Agarwal M, Bohra GK, Choudhary R, Samantaray S Clinical features, diagnosis and treatment outcome of fungal endocarditis: A systematic review of reported cases. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34787939/>
 16. Van Camp G, Beles M, Penicka M, Schelfaut D, Wouters S, De Raedt H, *et al*. Importance of In-Hospital Prospective Registry and Infectious Endocarditis Heart Team to Monitor and Improve Quality of Care in Patients with Infectious Endocarditis. *J Clin Med*. 2021 Aug 26;10(17):3832. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34501278/>
 17. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc*. 2020 May;95(5):982-997. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299668/>
 18. Baddour, L. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. 2020. Infectious Diseases Society of America. Disponible en: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/infective-endocarditis-in-adults-diagnosis-antimicrobial-therapy-and-management-of-complications.pdf>
 19. Victoria Delgado, Nina Ajmone Marsan, Suzanne de Waha, Nikolaos Bonaros, Margarita Brida, Haran Burri, *et al*. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology. (2023) *European Heart Journal*, Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/39/3948/7243107>
 20. Victoria Delgado, Nina Ajmone Marsan, Suzanne de Waha, Nikolaos Bonaros, Margarita Brida, Haran Burri, *et al* Guía ESC 2023 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la endocarditis. *Revista Española De Cardiología* vol.77.Núm.3.pag 191-195 (marzo 2023)
 21. Vilcant V, Hai O. Bacterial Endocarditis. 2022 May 8. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), Publishing; 2022 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262218/>.
 22. Ioannou P, Miliara E, Baliou S, Kofteridis DP. Infective endocarditis by Klebsiella species: a systematic review. *J Chemother*. 2021 Oct;33(6):365-374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33602044/>.
 23. Volpato J, Estrella ML, Kazelian LR. Endocarditis infecciosa por Neisseria gonorrhoeae Infectious endocarditis due to Neisseria gonorrhoeae. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(5):861-864.
 24. Fernández Manandu H, Alcorta Lorenzo N, Camino Ortiz de Barrón X, Berasategui Calderón JI, Rodríguez Arrondo F. Endocarditis infecciosa por Kytococcus schroeteri, a propósito de dos casos clínicos. *Rev Esp Quimioter*. 2021 Feb;34(1):70-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7876901/>.
 25. Velidakis A, Degaitis F, Tsorbatzoglou G, Ioannou P. Infective endocarditis by Nocardia species: a systematic review. *J Chemother*. 2022 Jul 5:1-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35787151/>
 26. Li X, Wang T, Wang Y, Xie S, Tan W, Li P. Short- and long-term follow-up outcomes of patients with Brucella endocarditis: a systematic review of 207 Brucella endocarditis Cases. *Bioengineered*. 2021 Dec;12(1):5162-5172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34405766/>
 27. Ioannou P, Alexakis K, Baliou S, Kofteridis DP. Infective Endocarditis by Moraxella Species: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 Mar 27;11(7):1854. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8999714/>
 28. Cuervo G, Escrihuela-Vidal F, Gudiol C, Carratalà J. Current Challenges in the Management of Infective Endocarditis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 22;8:641243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33693021/>.
 29. Bohbot Y, Habib G, Laroche C, Stöhr E, Chirouze C, Hernandez-Meneses M, *et al*. Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. *Eur J Heart Fail* 2022;24(7):1253–65. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf.2525>
 30. Sousa C, Pinto FJ. Infective Endocarditis: Still More Challenges Than Convictions. *Arq Bras Cardiol*. 2022 May;118(5):976-988. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613200/>
 31. Gupta A, Mendez MD. Endocarditis. 2022 Jul 18. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2022 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499844/>
 32. Luque Paz D, Lakbar I, Tattevin P. A review of current treatment strategies for infective endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Mar;19(3):297-307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901532/>
 33. Hove D, Slart RHJA, Sinha B, Glaudemans AWJM, Budde RPJ. 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis: Indications and approaches for standardization. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8583933/>
 34. Apolinário P, Campos I, Oliveira C, Silva C, Arantes C, Martins J *et al*. Infective endocarditis: Epidemiology and prognosis. *Rev Port Cardiol*. 2022 Apr;41(4):283-294. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36062660/>.

35. Chambers HF, Bayer AS. Native-Valve Infective Endocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 6;383(6):567-576. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757525/>
36. Ahn Y, Joo L, Suh CH, Kim S, Shim WH, Kim SJ, *et al*. Impact of brain MRI on the diagnosis of infective endocarditis and treatment decisions: Systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;218(6):958–68. Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.21.26896>
37. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, González-Ramallo V, García-Leoni ME, de Alarcón A *et al*. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment vs Hospitalization for Infective Endocarditis: Validation of the OPAT-GAMES. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Aug 30;9(9). <https://academic.oup.com/ofid/article/9/9/ofac442/6678808>
38. Sebastian SA, Co EL, Mehendale M, Sudan S, Manchanda K, Khan S. Challenges and updates in the diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2022;47(9):101267. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146280622001645?via%3Dihub>
39. Li T, Jiang L, Wang Z, Qian Y, Tong Q *et al*. Department of Cardiovascular Surgery, National Clinical Research Center for Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University,. Nanoparticle, a promising therapeutic strategy for the treatment of infective endocarditis. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2022;26(2):90–9. Disponible en: <https://anatoljcardiol.com/article/AJC-13840>
40. Rezar R, Lichtenauer M, Haar M, Hödl G, Kern JM, Zhou Z, *et al*. Infective endocarditis – A review of current therapy and future challenges. *Hellenic J Cardiol* 2020; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1109966620302487?via%3Dihub>
41. Ramos Tuarez FJ, Yelamanchili VS, Law MA. Cardiac Abscess. *StatPearls Publishing*; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459132/>
42. Lee Y, Siddiqui WJ. Neurological Sequelae Of Endocarditis. 2022 Jul 19. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL) 2022 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542204/>
43. Perez-Rivera JA, Armiñanzas C, Muñoz P, Kestler M, Pinilla B, Fariñas MC *et al*. Of The Spanish Collaboration On Endocarditis-Grupo de Apoyo Al Manejo de la Endocarditis Infecciosa En España Games. Comorbidity and Prognosis in Octogenarians with Infective Endocarditis. *J Clin Med*. 2022 Jun 29;11(13):3774. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35807059/>
44. Hu W, Wang X, Su G. Infective endocarditis complicated by embolic events: Pathogenesis and predictors. *Clin Cardiol* 2021;44(3):307–15. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.23554>