

## Endocarditis infecciosa

Miguel Santaularia-Tomas,\* Ángel Emmanuel Vega-Sánchez,† Diana Isabel Pérez-Román§

### RESUMEN

La EI (endocarditis infecciosa) es una enfermedad cuya incidencia es de 3 a 9 casos por cada 100,000 habitantes en países industrializados. La población más vulnerable son las personas de edad avanzada y sexo femenino. La EI se define como una infección que puede afectar a distintos sitios del corazón, como válvulas cardíacas, defectos septales, cuerdas tendinosas y endocardio. Se calcula que la EI afecta en 77% de los casos a válvulas nativas, de las cuales el 43.3% son válvulas mitrales y 26.3% válvulas de la aórtica. Los principales microorganismos causantes de la EI son estafilococos, estreptococos y enterococos. Su diagnóstico se realiza principalmente por clínica, con apoyo de estudios de laboratorio y ecocardiográficos. La estrategia de manejo incluye medidas farmacológicas con antibióticos bactericidas de primera elección y procedimientos quirúrgicos.

**Palabras clave:** Endocarditis, válvulas cardíacas, infección.

### ABSTRACT

*IE (infective endocarditis) is a disease with an incidence of 3-9 cases per 100,000 population in industrialized countries. The most vulnerable population are the elderly and women. IE is defined as an infection that can affect different parts of the heart, such as heart valves, septal defects, and chordal endocardio. IE is estimated to affect 77% of cases native valves, of which 43.3% are mitral valve and 26.3% aortic valve. The main causative organisms of IE are staphylococci, streptococci and enterococci. Diagnosis is mainly made on clinical, supported by laboratory and echocardiographic studies. The management strategy includes bactericidal antibiotic drug of choice and surgical procedures.*

**Key words:** Endocarditis, heart valves, infection.

### EPIDEMIOLOGÍA

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad de presentación poco frecuente, cuya incidencia es de 3 a 9 casos por cada 100,000 habitantes en los países industrializados.<sup>1</sup>

La edad de presentación más frecuente es de 70 a 80 años con una incidencia de 14.5 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>1-3</sup> La relación hombre-mujer es de 2:1.<sup>4</sup> Aunque se ha reportado un peor pronóstico en pacientes de sexo femenino,<sup>6</sup> lo cierto es que las mujeres se someten menos a cirugía valvular, por lo que esto no es valorable.

**Recibido para publicación:** 20 junio 2014. **Aceptado para publicación:** 22 julio 2014.

\* Residente tercer año de Medicina Interna del HRAEPY.  
† Cardiólogo clínico e Imagen Cardiovascular del HRAEPY.  
§ Médico interno de pregrado, UNAM.

#### Correspondencia:

Miguel Santaularia-Tomas  
Calle 18-G Núm. 388, por 19 y 19-A, Altabrisa, 97130,  
Mérida, Yucatán, México. Teléfono: 999 218 1632  
E-mail: santaularia@gmail.com.

El estudio epidemiológico más grande que se ha realizado hasta el momento ha sido en 25 países, reportando que las válvulas más afectadas son las nativas (77.0%), siendo la válvula mitral (43.3%) y la aórtica (26.3%) las más perjudicadas.<sup>5</sup>

En México, existen dos importantes revisiones sobre el tema: la primera realizada en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS por el Dr. Díaz en 1979, donde se evaluó la supervivencia de pacientes con endocarditis de válvula nativa y protésica. En dicha investigación se observó, además, que los pacientes con endocarditis de válvula nativa tienen una supervivencia mayor en comparación con el grupo de válvulas protésicas (88 versus 56%).<sup>6</sup> Por su parte, el Dr. Pérez-Gordillo y colaboradores reportaron una serie de 38 casos en el Hospital Juárez de México en 16 años, observando una mayor prevalencia en pacientes de 30 a 40 años (63.1%), lo cual contrasta con reportes de otros países. La relación hombre-mujer reportada fue de 1:1, con una mayor prevalencia en pacientes con válvula protésica.

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) en un periodo de cinco años se han presentado nueve casos, con un promedio de edad de 33.9 años, encontrando como factores de riesgo la presencia de accesos vasculares crónicos (33%) y enfermedades inmunológicas previas (22%), siendo la válvula mitral la más afectada (77.8%).

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La endocarditis fue descrita por primera vez en 1885 por el Dr. William Osler, quien la definió como una infección del corazón localizada en las válvulas, defectos septales, cuerdas tendinosas o endocardio.<sup>7</sup> Actualmente, los lineamientos internacionales de las Sociedades Americana y Europea de Cardiología definen y clasifican a la EI con base en su ubicación, asociación con material protésico, modo de adquisición y si la enfermedad es activa o recurrente (Figura 1).<sup>8</sup>

## FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para la EI son: edad, género, hemodiálisis, accesos vasculares crónicos, presencia de válvulas cardíacas protésicas, marcapaso/desfibrilador, diabetes mellitus, presencia de cardiopatía estructural y uso de drogas intravenosas.<sup>1,5</sup>

Actualmente, se observa una tendencia de cambio epidemiológico, ya que la valvulopatía reumática ha reducido su incidencia a menos de 5% y la asociada con la válvula protésica se presenta en 22.2% de los casos de EI.<sup>9</sup>

La asociación con accesos vasculares por hemodiálisis crónica tiene una prevalencia de 20.8% en Norteamérica y Europa en comparación con países en desarrollo, donde sólo se asocia con 5% de los casos.<sup>5</sup> En los pacientes con hemodiálisis crónica y EI se ha reportado una mortalidad de 30 a 35% en los primeros 30 días y de 56.3 a 62% al año,<sup>10</sup> lo cual contrasta con la mortalidad de la EI no asociada con la hemodiálisis que es de 15 a 20% en los primeros 30 días y 40% al año.<sup>2</sup>

## MICROBIOLOGÍA

En la actualidad, se utilizan cuatro grupos para subdividir a la EI con base en los hallazgos microbiológicos:

1. Endocarditis infecciosa asociada con cultivos positivos, en las que el 85% de las etiologías son estafilococos, estreptococos y enterococos. Los tres agentes causales más significativos son *Staphylococcus aureus*, los estreptococos del grupo *viridans* y el *Streptococcus bovis*.<sup>5,11</sup> Este último con un riesgo de 130% para desarrollar cáncer de colon.<sup>12</sup>
2. Endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos debido a tratamiento antibiótico previo. En éstos es importante señalar que incluso una vez que termina el tratamiento antibiótico persistirán negativas. Los agentes más comunes en este grupo son los estreptococos orales y los estafilococos coagulasa negativos.
3. Endocarditis infecciosa frecuentemente asociada con cultivos negativos. Las más comunes lo integran el grupo HACEK, la *Brucella* y los hongos.
4. Endocarditis infecciosa asociada con hemocultivos constantemente negativos. Éstos son los asociados con las bacterias intracelulares como *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia* y recientemente *Tropheryma whippelii*.<sup>13</sup>

La epidemiología de la EI se encuentra en constante cambio, ya que en sus primeros reportes era más frecuente en pacientes jóvenes con enfermedad valvular reumática, mientras que en la actualidad es más frecuente observarla en pacientes de mayor edad a quienes se les ha realizado algún procedimiento invasivo. Hoen y colaboradores han descrito que los cambios radican en sus características, métodos terapéuticos y resultados.<sup>11</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La EI se ha relacionado con la combinación de dos principales mecanismos. El primero es la presencia de una le-

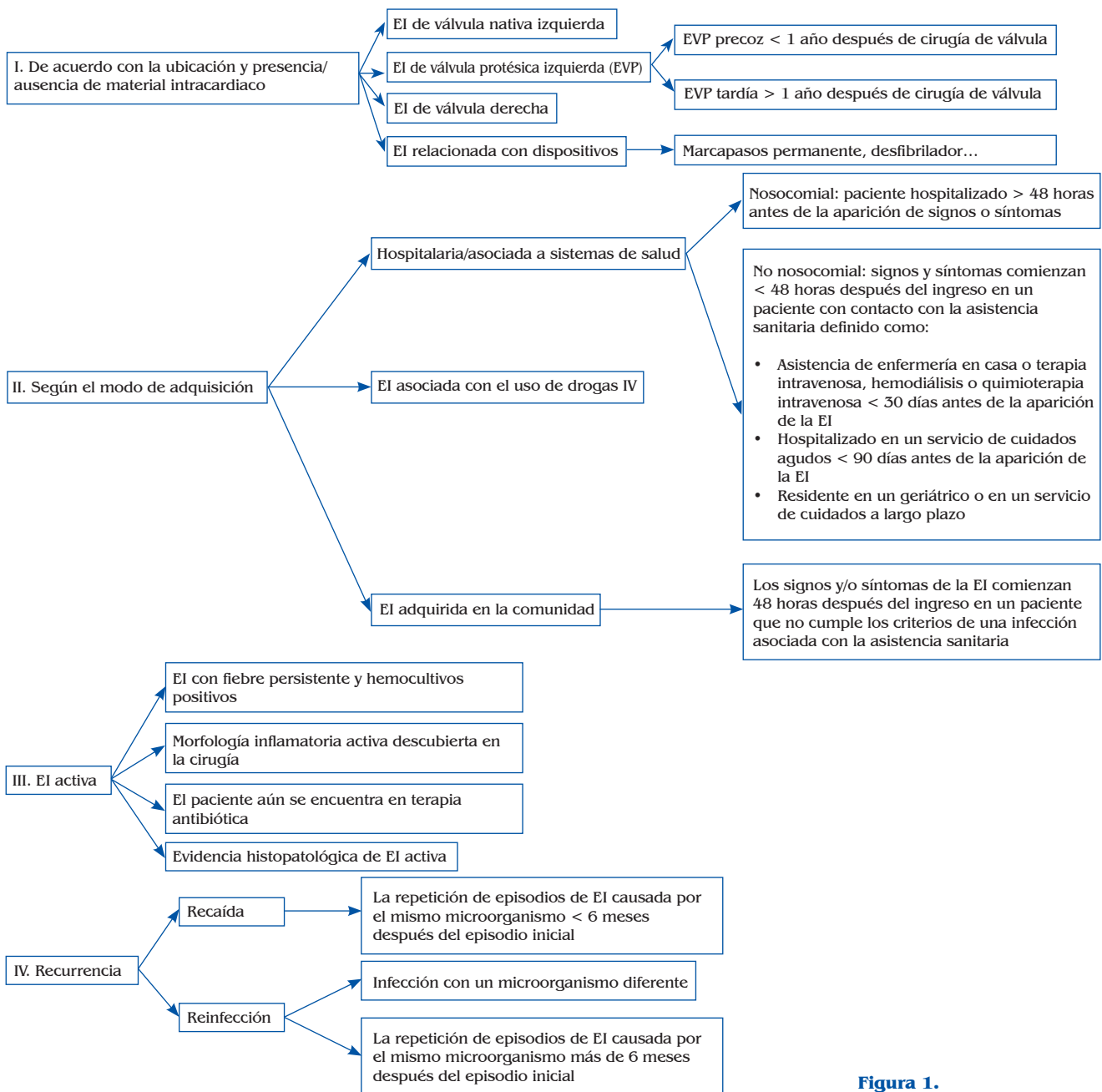


Figura 1.

Clasificación de endocarditis.

\* Adaptado de la guía de tratamiento de la ESC 2009.

sión en el endotelio vascular, seguido por la adherencia de bacterias y su consiguiente desarrollo. La lesión vascular inicia cuando el subendotelio se pone en contacto con la sangre, lo cual activa la cascada de coagulación. Una vez activo el proceso de coagulación, quedan expuestas grandes cantidades de fibrina, fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, que sirven como sitio de unión en las bacteriemias transitorias.<sup>14</sup> Esto, a su vez, desencadena la

activación de monocitos con liberación de citosinas, que llevan a mayor daño tisular.<sup>15</sup> La asociación de producción de coágulos infectados y la respuesta de citosinas produce el nicho para la colonización bacteriana y la producción de las vegetaciones.<sup>16,17</sup> El crecimiento de las vegetaciones se asocia con extensión local y a los tejidos. La afección a órganos a distancia como riñón, bazo y cerebro es secundaria al desprendimiento de vegetaciones sépticas.

Otros mecanismos que están exentos de la lesión vascular son las lesiones inflamatorias, en las cuales están directamente involucradas las integrinas (principalmente la interina  $\beta 1$ ), las cuales son una familia que tiene la capacidad de unirse con la superficie endotelial.<sup>16</sup> Éste es el principal blanco de unión de los *Staphylococcus* con la superficie endotelial, siendo el *S. aureus* el principal agente involucrado ya que, una vez unido al endotelio, es capaz de internalizarse en las células del huésped,<sup>18</sup> lo cual confiere una gran capacidad invasiva incluso en aquellos pacientes sin lesiones valvulares.

## PROFILAXIS

La profilaxis antimicrobiana para prevenir la EI en pacientes que serán sometidos a procedimientos dentales, gastrointestinales y urológicos inició en 1995 por recomendación de la AHA (American Heart Association).<sup>19</sup> Posteriormente, las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología en su versión de 2009 y las guías de la Sociedad Americana de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón, en su revisión 200, proponen que la profilaxis antimicrobiana sólo deberá de considerarse para los siguientes grupos de pacientes: 1) portadores de válvula protésica o material protésico utilizado para la reparación de una válvula cardíaca, 2) antecedente de endocarditis previa y 3) pacientes con las siguientes cardiopatías previas:

1. Cardiopatía cianótica congénita, sin cirugía de reparación o con defectos residuales, cortocircuitos o conductos paliativos.
2. Cardiopatía congénita tratada con material protésico por al menos seis meses después de la cirugía.
3. Persistencia de defecto residual en el lugar de la zona de implantación de material protésico.

Estas recomendaciones son catalogadas como evidencia IIa, nivel C por la Sociedad Europea de Cardiología.<sup>1</sup> La Sociedad Europea de Cardiología también especifica los tipos de procedimientos en los cuales se requiere profilaxis antibiótica.

Procedimientos dentales:

- a. Aquellos en lo que se realice manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o perforación de la mucosa oral (clase IIa/nivel C).
- b. El resto de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos (clase III/ nivel C).

Los procedimientos de diagnóstico o tratamiento de los sistemas respiratorio, gastrointestinal-urológico, así

como de piel y tejidos blandos no son recomendados (clase III/nivel C). El tratamiento farmacológico recomendado para la profilaxis en los pacientes debe administrarse al menos de 30 a 60 minutos antes del procedimiento, siendo la amoxicilina o la ampicilina a dosis de 2 g en dosis única la primera recomendación. Para los pacientes alérgicos a penicilina se recomienda la clindamicina a dosis de 600 mg vía oral dosis única.

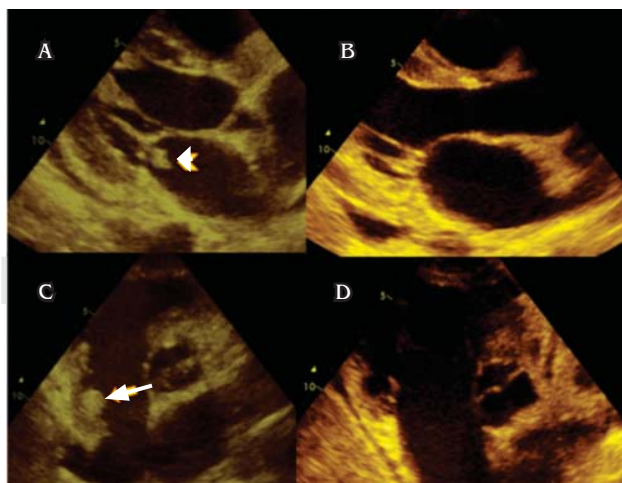
Existe nueva evidencia sobre la asociación entre la EI y los procedimientos urológicos y gastroenterológicos, en especial, la endoscopia. El riesgo de la EI en pacientes ancianos con inmunocompromiso y cáncer es aún mayor, por lo cual se sugiere dar profilaxis.<sup>20,21</sup> Esto deberá ser considerado en la próxima elaboración de guías.

La endocarditis asociada con los cuidados de la salud es la que tiene peores complicaciones y se asocia con una alta mortalidad en el primer año con un RR de 2.59 veces mayor.<sup>22</sup> Todo esto debe ser evaluado en cada hospital para que se tomen adecuadas medidas de prevención.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de la EI se basa principalmente en los signos y síntomas, estudios de laboratorio y hallazgos ecocardiográficos (Figura 2). La EI puede iniciar como una infección aguda rápidamente progresiva, pero también como un síndrome febril de difícil diagnóstico, considerado en el grupo 1 del protocolo de fiebre de origen desconocido.<sup>23</sup>

En la mayoría de los casos, la EI debuta con fiebre (75-80%).<sup>1,24</sup> Sin embargo, ésta puede estar ausente en



**Figura 2.** Ecocardiograma de vegetación en válvula mitral (cabza de flecha) y tricúspide (flecha). Antes (A,C) y veinte días después (B,D) de tratamiento médico.

pacientes con hepatopatías, debilidad severa o falla renal. La fiebre regularmente se acompaña de síntomas constitucionales. Durante la exploración física, el hallazgo de un soplo cardíaco es indicador de una posible lesión para la EI, presente hasta en un 80% de los casos. Otros signos que se pueden encontrar son hematuria (25%), lesiones de Janeway (8%), hemorragias de Roth (5%), hemorragias conjuntivales, sepsis, meningitis, falla cardíaca inexplicable, émbolo séptico pulmonar, choque,

oclusión periférica aguda y falla renal (30%) de los pacientes (*Cuadro I*).<sup>4</sup>

**Cuadro I.** Signos clínicos de la EI.

Lesiones de Janeway	Manchas cutáneas rojas e indoloras en las palmas de las manos y en las plantas de los pies
Hemorragias de Roth	Pequeñas áreas de sangrado bajo las uñas
Nódulos de Osler	Ganglios rojos y dolorosos en las yemas de los dedos de las manos y de los pies

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico está basado en la sospecha clínica en un paciente con fiebre y criterios de Duke positivos (*Cuadro II*), los cuales poseen una elevada especificidad. Se debe de hacer uso del juicio clínico y considerar que la piedra angular del diagnóstico son el hemocultivo y el ecocardiograma, los cuales están al alcance de la mayoría de los médicos. El resto de los métodos diagnósticos tales como técnicas histológicas e inmunológicas y biología molecular está fuera del alcance de esta revisión.

## HEMOCULTIVOS

La toma de hemocultivos es la piedra angular del tratamiento, ya que proporciona el agente etiológico que dirige el tratamiento antimicrobiano. La toma de los cultivos

**Cuadro II.**

### Criterios mayores:

#### Hemocultivos positivos para la EI:

- Dos cultivos independientes de microorganismos típicos que encajan con EI: *Streptococcus viridans*, *S. bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco principal
  -
- Hemocultivos persistentemente positivos de microorganismos que encajan con EI:
  - ≥ Dos posibles cultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas a intervalos > 12 horas o 3 o la mayoría de más de cuatro hemocultivos independientes (primera y última muestra con intervalo de al menos 1 hora)
    -
- 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 de válvula protésica
- Nueva regurgitación valvular

### Criterios menores:

Predisposición:	Enfermedad cardíaca predisponente, uso de fármacos IV
Fiebre:	Temperatura > 38 °C
Fenómeno vascular:	Émbolo arterial, 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

Diagnóstico EI posible:	1 mayor y 1 menor o 3 menores
Diagnóstico definitivo:	2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 3 menores o 5 menores

\* Adaptada de las guías de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (2009).



debe hacerse previo al inicio de antibióticos. Inicialmente se tomarán hemocultivos con 10 mL de sangre venosa de acuerdo con los criterios modificados de Duke.<sup>1,4</sup>

En los pacientes clínicamente estables con sospecha de EI que se encuentren bajo un esquema previo de antibiótico, éste se deberá suspender y tomar una nueva serie de tres hemocultivos.<sup>25</sup>

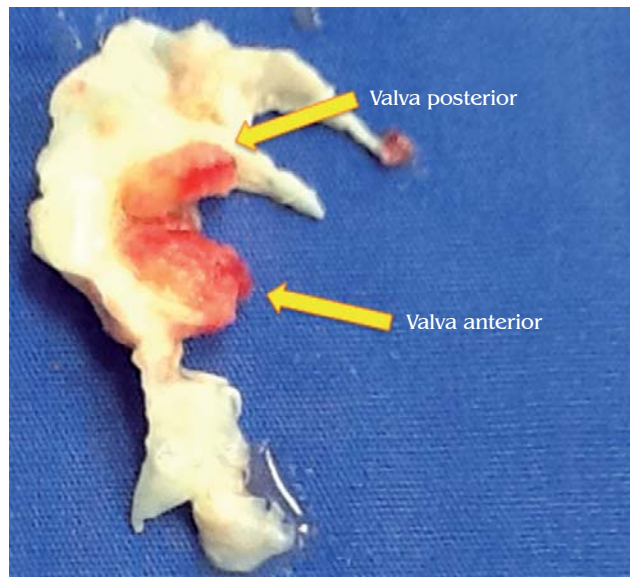
En 2.5 a 31% de los casos los cultivos son negativos, lo cual se asocia con la presencia de microorganismos problemáticos o de crecimiento lento. Las recomendaciones actuales son no extender la siembra de los mismos por más de siete días. Tampoco se ha demostrado un mayor beneficio al subcultivar las muestras.<sup>26,27</sup> En caso de hemocultivos negativos se recomienda el uso de marcadores serológicos.<sup>28</sup> Estudios recientes sugieren una alta frecuencia de *Coxiella burnetii* y *Bartonella spp.*<sup>29</sup> Estos agentes son más comunes en pacientes con válvulas protésicas, líneas venosas crónicas, insuficiencia renal crónica, marcapasos y estados de inmunodeficiencia.<sup>30</sup> Cuando el agente causal no es identificado por hemocultivos, pero el paciente requiere cirugía valvular, las vegetaciones (Figura 3) pueden ser analizadas por amplificación genética o técnicas de inmunotinciones. Estos métodos son capaces de identificar el agente causal en 80%.<sup>31</sup> La detección por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) realizada en el tejido valvular de pacientes con EI ha demostrado que tiene una sensibilidad de 95%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 83.3%.<sup>32</sup>

También debe considerarse la importancia de realizar una toma de muestra correcta, bajo técnicas estériles, ya que la contaminación en hospitales que carecen de protocolos adecuados es superior al 5%.<sup>33</sup> Self y colaboradores demostraron que el uso de técnicas adecuadas con asepsia y antisepsia disminuye la contaminación hasta 1.8% de los hemocultivos.<sup>34</sup> En el caso de la EI en que los agentes etiológicos en su mayoría son estafilococos o estreptococos, la contaminación es un grave problema que afecta la decisión terapéutica.

## TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO MÉDICO

En el tratamiento de la endocarditis, se debe considerar que los sistemas de defensas celulares son poco efectivos contra las bacterias en las vegetaciones. Por tal motivo, los antibióticos bactericidas son de elección.<sup>17,35</sup> El tratamiento dirigido estará siempre basado en los cultivos tomados al ingreso del paciente. Otro punto a considerar en el tratamiento es si la infección es en una válvula protésica o en una nativa.<sup>4</sup>



**Figura 3.** Pieza patológica de válvula mitral, la cual muestra dos grandes vegetaciones (flechas) en sus valvas anterior y posterior.

El de válvulas nativas: el tratamiento de elección es vancomicina a dosis de 15 a 20 mg/kg cada 8 a 12 horas por periodo de dos a cuatro semanas. También puede ser asociado con ceftriaxona 2 g cada 24 horas o gentamicina 1 g cada 8 horas.<sup>36,37</sup>

El de válvulas protésicas: el uso de antibióticos es recomendado por seis semanas, utilizando la gentamicina a dosis de 1 mg/kg IV cada 8 horas asociada con rifampicina a dosis de 300 mg cada 12 horas.<sup>38</sup>

Hay que recordar que estos esquemas antimicrobianos son empíricos y el tratamiento definitivo se ajusta con base en los hemocultivos.

En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología se hace referencia al uso de anticoagulantes orales, ya que se ha asociado con un aumento del riesgo de muerte por transformación hemorrágica en caso de evento vascular cerebral embólico. En los pacientes que ya se encuentran en tratamiento anticoagulante y desarrollan una complicación isquémica, se recomienda su suspensión temporal. El uso de agentes antiplaquetarios no está recomendado en EI.<sup>39,40</sup>

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El 50% de los pacientes con EI requerirán resolución quirúrgica de su patología. La indicación de cirugía de urgencia más común es la insuficiencia cardiaca refractaria a tratamiento médico, la cual se presenta hasta en 60% de los casos.<sup>41</sup> En la actualidad, la Sociedad Europea de Car-

diología agrupa las indicaciones de cirugía en tres grupos: insuficiencia cardíaca, infección descontrolada y prevención de embolismo a sistema nervioso central.<sup>1</sup>

En relación con el tiempo de cirugía, se ha observado en diversos estudios que los pacientes en los que se realiza cirugía temprana (< 48 horas) tienen menor mortalidad a seis meses y complicaciones embólicas al sistema nervioso central (alrededor de 3%) en comparación con el tratamiento convencional.<sup>42,43</sup>

En los pacientes que han desarrollado embolismo a Sistema Nervioso Central (SNC) que tienen indicación de cirugía, ésta se planeará con base en los riesgos propios de la cirugía, ya que hasta ahora no hay evidencia concluyente a este respecto,<sup>44,45</sup> siendo el tamaño de la vegetación el principal factor pronóstico para embolismo (> 10 mm). Hay que considerar que el tratamiento antibiótico disminuye el riesgo embólico de 6 a 21%, siendo mayor dentro de las primeras dos semanas.<sup>46</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009; 30 (19): 2369-2413. doi: 10.1093/eurheartj/ehp285.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Infective endocarditis in the XXI century: epidemiological, therapeutic, and prognosis changes. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012; 30 (7): 394-406. doi: 10.1016/j.eimc.2011.11.005. PubMed PMID: 22222058.
- Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1,536 patients in Australia. *European Heart Journal*. 2010; 31 (15): 1890-1897. doi: 10.1093/eurheartj/ehq110. PubMed PMID: 20453066.
- Nessler N, Launey Y, Malledant Y. Infective endocarditis. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369 (8): 784-785. doi: 10.1056/NEJMc1307282#SA1. PubMed PMID: 23964953.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro 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. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169 (5): 463-473. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603. PubMed PMID: 19273776; PubMed Central PMCID: PMC3625651.
- Díaz-Devis C, Vigil G, Rodríguez-Galaz F, Martínez-Banuet R, Palacios-Macedo X. Infectious endocarditis of the heart valves and valvular prostheses: report of 21 cases. *Archivos del Instituto de Cardiología de México*. 1982; 52 (2): 169-174. PubMed PMID: 7103606.
- Osler W. The gulstonian lectures, on malignant endocarditis. *British Medical Journal*. 1985; 1 (1264): 577-579. PubMed PMID: 20751204; PubMed Central PMCID: PMC2255919.
- 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 (15): 1736-1754. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095. PubMed PMID: 17446442.
- 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 (3): 1025-1035. doi: 10.1378/chest.06-2048. PubMed PMID: 17873196.
- Ireland JH, McCarthy JT. Infective endocarditis in patients with kidney failure: chronic dialysis and kidney transplant. *Current Infectious Disease Reports*. 2003; 5 (4): 293-299. PubMed PMID: 12866979.
- 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 (1): 75-81. PubMed PMID: 12090865.
- Krishnan S, Eslick GD. *Streptococcus bovis* infection and colorectal neoplasia: a meta-analysis. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2014. doi: 10.1111/codi.12662. PubMed PMID: 24824513.
- 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. *The Journal of Infection*. 2003; 47 (2): 170-173. PubMed PMID: 12860154.
- Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2002; 16 (2): 297-318. PubMed PMID: 12092474.
- Veltrop MH, Bancsi MJ, Bertina RM, Thompson J. Role of monocytes in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infection and Immunity*. 2000; 68 (8): 4818-4821. PubMed PMID: 10899897; PubMed Central PMCID: PMC98446.
- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004; 363 (9403): 139-149. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15266-X. PubMed PMID: 14726169.
- Keynan Y, Rubinstein E. Pathophysiology of infective endocarditis. *Current Infectious Disease Reports*. 2013; 15 (4): 342-346. doi: 10.1007/s11908-013-0346-0. PubMed PMID: 23737237.
- Sinha B, Francois P, Que YA, Hussain M, Heilmann C, Moreillon P et al. Heterologously expressed *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding proteins are sufficient for invasion of host cells. *Infection and Immunity*. 2000; 68 (12): 6871-6878. PubMed PMID: 11083807; PubMed Central PMCID: PMC97792.
- 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: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008; 118 (8): 887-896. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190377. PubMed PMID: 18663090.
- Patane S. Is there a need for bacterial endocarditis prophylaxis in patients undergoing urological procedures? *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2014; 7 (3): 369-371. doi: 10.1007/s12265-014-9550-z. PubMed PMID: 24566724.
- Patane S. Is there a need for bacterial endocarditis prophylaxis in patients undergoing gastrointestinal endoscopy? *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2014; 7 (3): 372-374. doi: 10.1007/s12265-014-9553-9. PubMed PMID: 24566725.
- 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. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of Ameri-*

- ca. 2008; 47 (10): 1287-97. doi: 10.1086/592576. PubMed PMID: 18834314.
23. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2012; 344 (4): 307-316. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31824ae504. PubMed PMID: 22475734.
24. Maraj S, Jacobs LE, Maraj R, Kotler MN. Bacteremia and infective endocarditis in patients on hemodialysis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2004; 327 (5): 242-249. PubMed PMID: 15166741.
25. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 67 (2): 269-89. doi: 10.1093/jac/dkr450. PubMed PMID: 22086858.
26. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clinical infectious diseases*. Infectious Diseases Society of America. 2005; 41 (11): 1677-1680. doi: 10.1086/497595. PubMed PMID: 16267743.
27. Petti CA, Bhalley HS, Weinstein MP, Joho K, Wakefield T, Reller LB et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44 (1): 257-259. doi: 10.1128/JCM.44.1.257-259.2006. PubMed PMID: 16390985; PubMed Central PMCID: PMC1351967.
28. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010; 51 (2): 131-140. doi: 10.1086/653675. PubMed PMID: 20540619.
29. Houpiqian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine*. 2005; 84 (3): 162-173. PubMed PMID: 15879906.
30. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 47 (1): 1-13. doi: 10.1111/j.1574-695X.2006.00054.x. PubMed PMID: 16706783.
31. Lepidi H, Coulibaly B, Casalta JP, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 193 (12): 1711-1717. doi: 10.1086/504438. PubMed PMID: 16703515.
32. Leli C, Moretti A, Pasticci MB, Cenci E, Bistoni F, Mencacci A. A commercially available multiplex real-time PCR for detection of pathogens in cardiac valves from patients with infective endocarditis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 79 (1): 98-101. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.011. PubMed PMID: 24731762.
33. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2005; 129 (10): 1222-1225. doi: 10.1043/1543-2165(2005)129[1222:TIBCCA]2.0.CO;2. PubMed PMID: 16196507.
34. Self WH, Mickanin J, Grijalva CG, Grant FH, Henderson MC, Corley G et al. Reducing blood culture contamination in community hospital emergency departments: a multicenter evaluation of a quality improvement intervention. *Academic emergency medicine. Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2014; 21 (3): 274-282. doi: 10.1111/acem.12337. PubMed PMID: 24628752; PubMed Central PMCID: PMC3984048.
35. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *The Journal of Clinical Investigation*. 1974; 53 (3): 829-833. doi: 10.1172/JCI107622. PubMed PMID: 4492776; PubMed Central PMCID: PMC333064.
36. Chu VH, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008; 46 (2): 232-242. doi: 10.1086/524666. PubMed PMID: 18171255.
37. 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. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009; 48 (6): 713-721. doi: 10.1086/597031. PubMed PMID: 19207079.
38. 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 (12): 1354-1361. doi: 10.1001/jama.297.12.1354. PubMed PMID: 17392239.
39. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permayner G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Archives of Internal Medicine*. 1999; 159 (5): 473-475. PubMed PMID: 10074955.
40. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42 (5): 775-780. PubMed PMID: 12957419.
41. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr., Bolger AF, Levins 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 (23): e394-434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564. PubMed PMID: 15956145.
42. Haider K, Pinsky MR. Early surgery for native valve infective endocarditis. *Critical Care*. 2013; 17 (1): 304. doi: 10.1186/cc12497. PubMed PMID: 23425501.
43. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366 (26): 2466-2473. doi: 10.1056/NEJMoa1112843. PubMed PMID: 22738096.
44. Misfeld M, Girschbach F, Etz CD, Binner C, Aspern KV, Dohmen PM et al. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: A consecutive series of 375 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 147 (6): 1837-1846. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.076. PubMed PMID: 24837722.
45. 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. *European Heart Journal*. 2007; 28 (9): 1155-1161. doi: 10.1093/eurheartj/ehm005. PubMed PMID: 17363448.
46. 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 (1): 69-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155. PubMed PMID: 15983252.