

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA Y DE
LA INFECCIÓN DE DISPOSITIVOS IMPLANTABLES

AUTORES

Francisca Artigues Serra. Servicio de Medicina Interna-Infeciosas.

Maria Àngels Ribas del Blanco. Servicio de Medicina Interna-Infeciosas.

REVISORES

Laura Vidal Bonet. Servicio de Cirugía Cardíaca.

Enrique Ruiz De Gopegui Bordes. Servicio de Microbiología.

Antonio Manuel Ramírez Rosales. Servicio de Microbiología.

Silvia Tur Campos. Servicio de Neurología.

Miquel Vives Borràs. Servicio de Cardiología.

Núria Orta Tomàs. Servicio de Medicina Nuclear.

Luis Arturo Rayo Ordoñez. Servicio de Medicina Intensiva.

Revisió interna

Comisión de Infección Hospitalaria, Profilaxis y Política de Antibióticos.

Traducció

Servei lingüístic

Llinatge 1 Llinatge 2, Nom.

MODIFICACIONES

VERSIÓ	DATA	DESCRIPCIÓ
1	02/2012	Primera edició protocolo
2	06/2017	Actualización
3	04/2024	Actualización

Tabla de contenido

1.	Introducción.....	5
2.	Objetivos	5
3.	Alcance.....	5
4.	Endocarditis infecciosa	6
5.	Infección de dispositivos implantables.....	24
6.	Bibliografía	26

1. Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) se considera una enfermedad relativamente poco frecuente pero potencialmente fatal. Su incidencia se ha mantenido estable o ha aumentado ligeramente en los últimos años, siendo de aproximadamente 1 caso por cada 1000 hospitalizaciones/año en los países desarrollados, con una mortalidad del 20-25% de los casos.

Existen cambios epidemiológicos, fisiopatológicos y microbiológicos publicados en la literatura. En los países desarrollados se ha observado una disminución progresiva de las EI relacionadas con valvulopatía reumática y con el uso de drogas por vía parenteral. En cambio, aumentan las EI asociadas a patología degenerativa valvular, dispositivos electrónicos implantables o válvulas protésicas. Muchos de estos casos son EI nosocomiales o asociadas a cuidados, en pacientes mayores y pluripatológicos, principalmente causadas por estafilococos (sobre todo *Staphylococcus aureus* pero también estafilococos coagulasa negativos) y enterococos (destacando *Enterococcus faecalis* por su creciente papel etiológico).

Actualmente disponemos también de pruebas de imagen que pueden utilizarse como herramienta complementaria, destacando el papel de la PET/CT con 18F-FDG. La complejidad del diagnóstico de la EI favorece la necesidad de un abordaje multidisciplinar.

2. Objetivos

El objetivo del presente protocolo es proporcionar unas directrices estandarizadas para el diagnóstico y tratamiento de la EI y ofrecer también una breve guía para el manejo de la infección de dispositivos electrónicos implantables.

3. Alcance

3.1 *Ámbito de aplicación y profesionales implicados*

El presente protocolo va dirigido a todos los profesionales implicados en el manejo de la EI, incluyendo servicios asistenciales médicos o quirúrgicos, especialmente Atención Primaria, Urgencias, Microbiología, Cardiología, Medicina Interna, Neurología, Medicina Intensiva, Nefrología, Cirugía Cardíaca y Medicina Nuclear.

3.2 *Población diana*

Cualquier paciente con sospecha de EI o endocarditis confirmada, así como también pacientes con infección o sospecha de infección de dispositivos electrónicos implantables cardíacos.

4. Endocarditis infecciosa

4.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Entendemos por endocarditis infecciosa la inflamación de la capa interna de las válvulas y cavidades cardiacas producida por una infección casi siempre bacteriana que progresa localmente formando unas estructuras características llamadas vegetaciones.

Definir el tipo de EI es de gran ayuda a la hora de plantear el agente etiológico más probable y guiar el tratamiento.

Según el tipo de adquisición:

- El comunitaria: El diagnosticada en las primeras 48 h del ingreso o con signos y síntomas compatibles con EI presentes antes del ingreso hospitalario y que no cumpla los criterios de EI asociada a cuidados.
- El nosocomial: El en un paciente que lleva >48 h ingresado antes del inicio de signos o síntomas compatibles con EI.
- El asociada a cuidados: El diagnosticada en las primeras 48h del ingreso o con signos y síntomas compatibles con EI presentes antes del ingreso hospitalario y que además se cumpla cualquiera de los siguientes criterios: 1) haber recibido tratamiento endovenoso en domicilio, curas o cuidados especializados de enfermería en los 30 días previos a la bacteriemia, 2) haber sido atendido en un hospital de día, centro de hemodiálisis o haber recibido quimioterapia endovenosa en los 30 días previos a la bacteriemia, 3) haber estado hospitalizado durante 2 o más días en los 90 días previos a la bacteriemia, 4) encontrarse institucionalizado (residencia, centro de larga estancia, centro penitenciario).

Las EI asociadas a cuidados son más similares a las nosocomiales que a las comunitarias en cuanto a etiología y pronóstico. Se trata de pacientes de mayor edad y con mayor número de comorbilidades, destacando hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica/cirrosis, diabetes e insuficiencia cardiaca.

Según el tipo de válvula afecta:

- Nativa vs protésica precoz (≤ 12 meses) o protésica tardía (>12 meses).
- Cavidades derechas vs izquierdas.
- Infección de dispositivos electrónicos implantables.

4.2 FACTORES DE RIESGO

Algunos factores que pueden contribuir al desarrollo de la EI son los siguientes:

- Edad superior a 60 años.
- Sexo masculino.

- Enfermedades estructurales cardiacas: patología valvular (reumática, degenerativa, prolapso mitral) y cardiopatías congénitas.
- Pacientes portadores de válvulas protésicas implantadas quirúrgicamente, de válvulas protésicas implantadas transcatóter (TAVI) y de cualquier material utilizado para la reparación valvular cardiaca.
- Pacientes con episodio previo de EI.
- Pacientes con dispositivos electrónicos implantables.
- Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).
- Hemodiálisis crónica.
- Portadores de catéteres intravasculares.
- Infecciones cutáneas.
- Mala higiene oral o patología dental.
- Procedimientos invasivos recientes: colonoscopia, manipulación urológica, cirugía.
- Inmunosupresión (neoplasias, uso de corticoterapia prolongada, enfermedad hepática, cardiaca o pulmonar crónica, diabetes, etc.).

4.3 ETIOLOGÍA

De forma global, *S. aureus* es el microorganismo más frecuentemente aislado en la EI sobre válvula nativa, válvula protésica precoz e infecciones sobre dispositivos endovasculares, predominando en casos de EI comunitaria y asociada a cuidados. También destacan los estafilococos coagulasa negativos (especialmente en la infección tardía de válvulas protésicas y dispositivos intracardiacos), *Enterococcus* spp. (EI asociadas a cuidados, en pacientes mayores y/o con elevada comorbilidad, EI sobre TAVI) y *Streptococcus viridans* (EI comunitaria, sobre válvula nativa).

La incidencia de EI por bacilos gramnegativos (BGN) ha aumentado en los últimos años. Representan el 1,3-10% de los casos, destacando sobre todo el grupo HACEK: *Haemophilus* spp. (*Haemophilus parainfluenzae*), *Aggregatibacter* spp. (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter paraphrophilus*, *Aggregatibacter segnis*), *Cardiobacterium* spp. (*Cardiobacterium hominis*, *Cardiobacterium valvarum*), *Eikenella corrodens*, y *Kingella* spp. (*Kingella kingae*, *Kingella denitrificans*). Estos microorganismos suelen relacionarse con EI comunitaria, en pacientes jóvenes, con cardiopatía previa predisponente o prótesis valvulares y tienen una evolución lenta, con mejor pronóstico. En cambio, las EI causadas por otros BGN se caracterizan por ser infecciones graves con elevada mortalidad. Se asocian a UDVP, pero también a cuidados sanitarios, cirrosis, marcapasos y válvulas protésicas.

Las EI fúngicas son poco frecuentes (1-3%), pero se asocian a una elevada morbimortalidad (>70%). *Candida* spp. está implicada en la mayoría de casos. Entre los factores de riesgo de EI fúngica destacan válvulas protésicas, cirugía cardiaca previa o UDVP.

MICROORGANISMOS CAUSALES		
	Infeció sobre válvula nativa o infeció protésica tardía	Infeció protésica precoz
Frecuentes	<i>S. aureus</i> , estreptococos del grupo viridans, <i>E. faecalis</i> , estafilococos coagulasa negativos	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , estafilococos coagulasa negativos.
Menos habituales	<i>S. gallolyticus</i> , <i>Abiotrophia</i> spp., <i>Granulicatella</i> spp., grupo HACEK, <i>Coxiella burnetii</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Brucella</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> .	Estreptococos del grupo viridans, <i>Corynebacterium</i> , enterobacterias (<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.

4.4 APROXIMACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICA

1) Sospecha clínica

Sospechar El ante:

- Fiebre sin focalidad aparente en paciente con cardiopatía predisponente o UDVP.
- Hemocultivos positivos en paciente con cardiopatía predisponente.
- Nuevo soplo cardíaco regurgitante en paciente con signos de infección.
- Clínica neurológica de debut en paciente con signos de infección.
- ECVA o embolia periférica en paciente con signos de infección.
- ECVA o embolia periférica en paciente con cardiopatía predisponente.
- Hemocultivos positivos para microorganismos tpicos de El sin foco primario.

La presentación clínica puede ser atpica en pacientes de edad avanzada o inmunodeficiencia, en los que la fiebre es menos frecuente.

2) Microbiología

La identificación del microorganismo responsable es de vital importancia. Para ello se recomienda la extracción de al menos 3 pares de hemocultivos de puntos de venopunción diferentes antes de iniciar cualquier tratamiento antibiótico.

Se deben obtener 20mL de sangre por venopunción (10mL de sangre para cada vial) ya que el rendimiento relativo aumenta linealmente con el volumen de sangre cultivada.

Siempre que sea posible se retirarán sondas y catéteres, procediendo al cultivo de punta de los mismos. También se debe solicitar el cultivo y estudio histológico de cualquier material extraído durante la embolectomía o recambio valvular en el curso de la enfermedad.

El con hemocultivos negativos

El en la que el agente causal no se llega a identificar mediante los hemocultivos habituales. Representan aproximadamente un 10% de los casos, aunque su incidencia está disminuyendo gracias a las nuevas técnicas diagnósticas (MALDI-TOF, técnicas moleculares).

Son causa de EI con hemocultivos negativos:

- Uso de antibioterapia en los días previos (sobre todo afecta estreptococos orales y estafilococos coagulasa negativos).
- Hongos.
- Bacterias nutricionalmente exigentes y/o de crecimiento intracelular (anaerobios, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia* spp., *Rickettsia* spp., etc.).

El grupo HACEK es un ejemplo de microorganismos nutricionalmente exigentes que solía requerir más tiempo de incubación. Sin embargo, este ya no es el caso con los sistemas actuales de hemocultivo, obteniendo el resultado en los primeros 5 días de incubación.

En pacientes con EI con hemocultivos negativos puede ayudar:

- Si hay estabilidad clínica y ausencia de complicaciones, plantear la retirada temporal de antibioterapia, con toma posterior de hemocultivos.
- Serologías: *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* spp. Repetir a las 2-4 semanas.
- PCR para *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii* y *Tropheryma whipplei* en muestras de sangre total y en la válvula cardíaca.
- Cultivos de sangre específicos: micobacterias (*Mycobacterium chimaera*).
- Histología (*T. whipplei*).
- PCR 16S y/o 18S sobre el material quirúrgico obtenido.

En caso de que todos los anteriores microorganismos se hayan descartado, también se debe considerar la posibilidad de endocarditis no infecciosa (endocarditis de Libman-Sacks, endocarditis marántica).

3) Pruebas de imagen

La ecocardiografía transtorácica continúa siendo la prueba de imagen gold-standard para el diagnóstico de EI. La sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica (ETT) es del 70%, disminuyendo al 50% en EI protésicas. En cambio, la sensibilidad de la ecocardiografía transesofágica (ETE) es del 95%. La especificidad es alta en ambos casos, alrededor del 90%.

Se recomienda realizar siempre ETE en los siguientes casos:

- ETT no concluyente o negativo y alta sospecha de EI.
- ETT diagnóstico pero con sospecha de complicaciones perivalvulares.
- Pacientes portadores de válvulas protésicas, dispositivos intracardiacos o TAVI.

Se debe repetir ETT/ETE en el transcurso de la infección y/o al finalizar tratamiento antibiótico para seguimiento de severidad de las valvulopatías, descartar la aparición de complicaciones y/o monitorizar el tamaño de la vegetación según el microorganismo implicado y la respuesta inicial.

A la ecocardiografía se le han ido sumando otras técnicas de imagen que permiten complementar el estudio y que se deben individualizar en cada caso:

- TC cardiaco: puede ser útil para detectar complicaciones paravalvulares o periprotésicas si ETT/ETE no concluyentes. No obstante, resulta menos sensible que la ETE para detectar pequeñas vegetaciones.
- PET/CT con 18F-FDG: permite confirmar el diagnóstico de EI, sobre todo en válvulas protésicas o dispositivos implantables, así como también sus complicaciones locales y/o a distancia.

Indicaciones de prueba de imagen cerebral

Las complicaciones cerebrovasculares pueden aparecer en >35% de los pacientes con EI, especialmente si hay retraso en la antibioterapia. Son factores de riesgo las EI por *S. aureus*, la afectación mitral más que aórtica, el tamaño de la vegetación valvular (>10mm) y su movilidad. Las presentaciones clínicas son variables, siendo las más frecuentes el infarto cerebral (con especial afectación de la arteria cerebral media) y el accidente isquémico transitorio. También se puede manifestar como hemorragia, meningitis, absceso cerebral, encefalopatía o aneurismas micóticos.

Las pruebas de imagen cerebral son obligadas en caso de focalidad neurológica o si se sospecha algún tipo de complicación. Tanto el TC como la RM permiten detectar lesiones hemorrágicas, aneurismas micóticos o abscesos cerebrales, aunque la RM resulta más sensible que el TC para lesiones isquémicas. Si existe sospecha de aneurisma micótico, el *gold standard* es la angiografía cerebral.

En pacientes asintomáticos dichas pruebas a menudo pueden detectar lesiones silentes, como microsangrados. Aunque no se recomiendan de rutina, en presencia de otros factores (por ejemplo, vegetaciones >10mm, presencia de *S. aureus* o *Abiotrophia*), pueden llevar a una nueva indicación quirúrgica en 1 de cada 5 pacientes, por lo que se deben considerar de forma individualizada.

En caso de ictus y trombectomía mecánica en un paciente con sospecha de EI, el material embólico recuperado se debería enviar a Microbiología para su análisis. La trombólisis no está recomendada en estos casos. La neurocirugía o terapia endovascular solo se recomienda para grandes aneurismas, especialmente cuando se detecta crecimiento de los mismos a pesar de antibioterapia adecuada.

El uso de anticoagulación en pacientes con indicación preexistente y EI de cavidades izquierdas parece que no afecta el riesgo de infarto, hemorragia cerebrovascular o mortalidad, por lo que se recomienda continuar con la anticoagulación en ausencia de otras contraindicaciones, preferiblemente con heparina.

Colonoscopia

Diversas bacterias se han relacionado con el cáncer colorrectal, siendo una de las asociaciones mejor establecidas la de *E. faecalis* y grupo *S. bovis*, especialmente *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*.

En presencia de bacteriemia/EI por ambos microorganismos se recomienda descartar lesiones de la mucosa del colon (pólipos, lesiones preneoplásicas, cáncer colorrectal) mediante colonoscopia, tanto si el origen de la bacteriemia es conocido como desconocido. Si el resultado es normal, se recomienda seguimiento durante el primer año.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EI

El diagnóstico de la EI se continúa basando en los criterios de Duke, actualizados en 2023. Existen dos tipos de criterios: patológicos y clínicos, que se describen a continuación.

CRITERIOS PATOLÓGICOS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

1.- Identificación de microorganismos en contexto de signos clínicos compatibles con EI en una vegetación, tejido cardíaco, válvula protésica explantada o anillo de reparación valvular, prótesis de aorta ascendente (con evidencia de afectación también valvular), dispositivo intracardiaco implantable o émbolo séptico arterial.

2.- Signos histológicos de EI activa (aguda o subaguda/crónica) en una vegetación, tejido cardíaco, válvula protésica explantada o anillo de reparación valvular, prótesis de aorta ascendente (con evidencia de afectación también valvular), dispositivo intracardiaco implantable o émbolo séptico arterial.

CRITERIOS CLÍNICOS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<p>A. Criterios microbiológicos:</p> <p>Hemocultivos positivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Microorganismos <i>típicos</i>: 2 o más parejas de hemocultivos separadas (ver listado más abajo). · Microorganismos <i>no típicos</i>: 3 o más parejas de hemocultivos. <p>Tests de laboratorio positivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> · PCR u otras técnicas basadas en ácidos nucleicos en sangre para <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Bartonella</i> spp. o <i>Tropheryma whippelii</i>. · <i>Coxiella burnetii</i> IgG fase I >1/800 o aislamiento en 1 único hemocultivo. · Inmunofluorescencia indirecta para la detección de IgM e IgG de <i>Bartonella</i> 	<p>A. Factores predisponentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Historia previa de EI. · Válvula protésica. · Reparación valvular previa. · Enfermedad cardíaca congénita. · Regurgitación o estenosis moderada o severa de cualquier etiología. · Dispositivo electrónico implantable intracardiaco endovascular. · Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. · Usuario de drogas por vía parenteral. <p>B. Fiebre >38°C.</p> <p>C. Fenómenos vasculares: evidencia clínica o radiológica de émbolos arteriales, infartos sépticos pulmonares, abscesos cerebrales o esplénicos,</p>

<p><i>henselae</i> o <i>Bartonella quintana</i> con títulos IgG $\geq 1/800$.</p> <p>B. Criterios por imagen:</p> <p>Ecocardiografía y/o TC cardíaco con:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Imágenes compatibles con vegetación, perforación valvular, aneurisma perivalvular, absceso, pseudoaneurisma o fístula intracardiaca. · Regurgitación valvular significativa de nueva aparición. Empeoramiento o cambios en una regurgitación preexistente no es suficiente. · Dehiscencia parcial nueva de una prótesis valvular. <p>PET/CT con 18F-FDG que muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Actividad metabólica anormal en válvula nativa* o protésica, prótesis en aorta ascendente (con afectación concomitante de válvula), dispositivo intracardiaco u otro material protésico. <p>C. Criterios quirúrgicos:</p> <p>Evidencia de EI evidenciada durante el acto quirúrgico a la inspección macroscópica.</p>	<p>aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway, púrpura purulenta.</p> <p>D. Fenómenos inmunológicos: factor reumatoide positivo, nódulos de Osler, manchas de Roth o glomerulonefritis mediada por complejos inmunes.</p> <p>E. Evidencia microbiológica que no cumple los criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Hemocultivos positivos para microorganismos posibles causantes de EI que no cumple con los criterios mayores. · Cultivo positivo, PCR u otros test basados en ácidos nucleicos para microorganismos consistentes en EI obtenidos de un lugar estéril del cuerpo que no sea tejido cardíaco, prótesis cardíacas o émbolos arteriales; o un único hallazgo de una bacteria cutánea por PCR sobre una válvula o material protésico sin evidencia clínica o microbiológica adicional. <p>F. Criterio de imagen: captación metabólica anormal por PET/CT en los primeros 3 meses tras el implante de una válvula protésica, prótesis aórtica ascendente (con afectación concomitante de la válvula), dispositivo intracardiaco u otro material protésico.</p> <p>G. Criterio a la exploración física: Soplo de nueva aparición identificado a la auscultación si la ecocardiografía no está disponible. Empeoramiento o cambios de un soplo preexistente no es suficiente.</p>
---	--

* El PET/CT con 18F-FDG no está indicado de rutina en la sospecha de EI sobre válvula nativa (comentar antes el caso con Medicina Nuclear).

MICROORGANISMOS CONSIDERADOS TÍPICOS

- *Staphylococcus aureus*.
- Todas las especies de estreptococo, excepto *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.
- *Staphylococcus lugdunensis*.
- *Enterococcus faecalis*.
- *Granulicatella* y *Abiotrophia* spp.
- *Gemella* spp.
- Grupo HACEK (especies de *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*).
- **En presencia de material protésico se incluyen también:** estafilococos coagulasa negativos, *Corynebacterium striatum* y *Corynebacterium jeikeium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cutibacterium acnes*, micobacterias no tuberculosas (especialmente *M. chimaerae*) y *Candida* spp.

De acuerdo con estos criterios, se diferencian tres categorías:

1.- Endocarditis definitiva

Para considerar una EI como definitiva se debe cumplir:

- 1 criterio patológico.
- Combinación de criterios clínicos:
 - 2 criterios mayores.
 - 1 criterio mayor y 3 criterios menores.
 - 5 criterios menores.

2.- Endocarditis posible

Consideramos una EI como posible cuando cumple los siguientes criterios clínicos:

- 1 criterio mayor y 1 criterio menor.
- 3 criterios menores.

3.- Endocarditis descartada

- Diagnóstico alternativo.

- Ausencia de recurrencia a pesar de antibioterapia menor a 4 días.
- No evidencias patológicas o macroscópicas compatibles con EI en la cirugía o autopsia del paciente con antibioterapia durante menos de 4 días.
- No cumple con los criterios de EI posible ni EI definitiva anteriormente descritos.

4.5 TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Consideraciones generales:

- Esencial instaurar el tratamiento antibiótico empírico de forma rápida cuando existe la sospecha de EI, inicialmente siempre por vía parenteral y tras la toma de hemocultivos.
- Basar la antibioterapia dirigida según CMI. Priorizar fármacos bactericidas y combinaciones con efecto sinérgico para combatir el efecto biofilm y evitar la tolerancia antibiótica.
- Realizar hemocultivos de control a las 48-72h del inicio del tratamiento antibiótico (principalmente en el caso de *S. aureus* y otros microorganismos de difícil erradicación) y cada 2 días en caso de hemocultivos persistentemente positivos, hasta su negativización.
- Duración habitual: 4-6 semanas de tratamiento en endocarditis sobre válvula nativa y ≥ 6 semanas en válvulas protésicas.
- Se contabiliza el tratamiento a partir de los primeros hemocultivos negativos. Si el paciente es intervenido en el curso de la infección, valorar cada caso de forma individualizada:
 - ◆ Si cultivos quirúrgicos positivos: contabilizar el tratamiento antibiótico desde la cirugía.
 - ◆ Si cultivos quirúrgicos negativos: se puede contabilizar desde los primeros hemocultivos negativos.
- Valorar completar tratamiento en HAD si favorable evolución clínica y ausencia de complicaciones.

Tratamiento empírico sin microorganismo filiado:

	Opción de tratamiento
Válvula nativa comunitaria o Válvula protésica tardía	Ampicilina 12g/d + Ceftriaxona 2g/12h o Cloxacilina 12g/d + Gentamicina 3mg/kg/d
Válvula protésica precoz o El nosocomial o asociada a cuidados	Vancomicina 15mg/12h o Daptomicina 10mg/kg/d + Gentamicina 3mg/kg/d +/- considerar Rifampicina 300-400mg/8h
Alergia a beta-lactámicos	Cefazolina 2g/8h o Vancomicina 15mg/kg/12h + Gentamicina 3mg/kg/d

Pautas de tratamiento antibiótico dirigido:

Microorganismo	Tratamiento de elección
<p><i>S. gallolyticus</i> y estreptococos grupo viridans.</p>	<p>Cepas sensibles a penicilina (CMI \leq0,1mg/L): Ceftriaxona 2g/día o Penicilina G 12-18 MUI/24h en 6 dosis o en perfusión continua.</p> <p><u>Alérgicos a penicilina:</u> Vancomicina 15mg/kg/12h.</p> <p>Cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina (CMI 0,1-2mg/L): Ceftriaxona 2g/día o Penicilina G 24 MUI/24h en 6 dosis o en perfusión continua + Gentamicina 3mg/kg/24h las 2 primeras semanas.</p> <p><u>Alérgicos a penicilina:</u> Vancomicina 15mg/kg/12h + Gentamicina 3mg/kg/24h las 2 primeras semanas. Vigilar toxicidad renal.</p> <p>Cepas con deficiencias nutricionales o resistentes a penicilina (CMI $>$2mg/L): Penicilina G sódica 30 MUI/24h en 6 dosis o en perfusión continua + Gentamicina 3mg/kg/24h durante todo el tratamiento.</p> <p><u>Alérgicos a penicilina:</u> Vancomicina 15mg/kg/12h + Gentamicina 3mg/kg/24h durante todo el tratamiento. Vigilar toxicidad renal.</p> <p>Duración del tratamiento: <u>Válvula nativa:</u> 4 semanas. Valorar 4-6 semanas si resistencia a la penicilina. En casos muy seleccionados (El sobre válvula nativa no complicada y sin insuficiencia renal, $<$65 años y con sensibilidad a la penicilina confirmada) se puede plantear acortar el tratamiento a 2 semanas añadiendo gentamicina 3mg/kg/24h a la pauta anteriormente comentada. <u>Válvula protésica:</u> 6 semanas.</p>

<p><i>S. pneumoniae</i> y estreptococos β- hemolíticos (grupos A, B, C y G)</p>	<p>Cepas sensibles a penicilina (CMI <0,1mg/L): Ceftriaxona 2g/día o Penicilina G 24 MUI/d en 6 dosis o en perfusión continua +/- Gentamicina 3mg/kg/d las 2 primeras semanas en caso de infecciones por estreptococos grupos B, C o G. <u>Alérgicos a penicilina (o resistencia elevada a penicilina):</u> Vancomicina 15mg/kg/12h.</p> <p>Cepas resistentes a penicilina (CMI >1mg/L): Ceftriaxona 2g/12h. <u>Alérgicos a penicilina (o resistencia elevada a penicilina CMI >2mg/L):</u> Vancomicina 15mg/kg/12h.</p> <p>Duración del tratamiento: <u>Válvula nativa:</u> 4-6 semanas. <u>Válvula protésica:</u> 6 semanas.</p>
<p><i>Granulicatella</i> y <i>Abiotrophia</i></p>	<p>Ceftriaxona 2g/día o Penicilina G 24 MUI/d en 6 dosis o perfusión continua +/- Gentamicina 3mg/kg/d durante 2 semanas si válvula protésica.</p> <p><u>Alérgicos a penicilina:</u> Vancomicina 15mg/kg/12h.</p> <p>Duración del tratamiento: 6 semanas.</p>

<p><i>S. aureus</i> y estafilococos coagulasa negativos sensibles a meticilina</p>	<p>Cloxacilina 12g/d en perfusión continua o Cefazolina 2g/8h +/- Daptomicina 10mg/kg/d*.</p> <p>*La daptomicina siempre se debe utilizar combinada con otro antibiótico para incrementar su actividad y evitar resistencias. Se puede mantener hasta negativización de los hemocultivos, especialmente si criterios de gravedad.</p> <p><u>Alérgicos a penicilina:</u> Cefazolina 2g/8h.</p> <p>Alternativa: Daptomicina 10mg/kg/d + Ceftarolina 600mg/8h.</p> <p>Valorar otras opciones: linezolid 600mg/12h o lipoglucopeptidos de acción prolongada (comentar con Infecciosas/Farmacia posología óptima).</p> <p>Además, en EI sobre VÁLVULA PROTÉSICA:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Añadir gentamicina 3mg/kg/d las 2 primeras semanas.▪ Añadir rifampicina 300mg/8h después de 3-5 días de terapia antibiótica efectiva una vez la bacteriemia está controlada. <p>Duración del tratamiento: <u>Válvula nativa:</u> 4-6 semanas. Se puede valorar realizar solo 2 semanas de tratamiento antibiótico en casos muy seleccionados de EI derechas sobre válvula nativa no complicadas. <u>Válvula protésica:</u> ≥6 semanas.</p>
--	--

<p>Estafilococos resistentes a meticilina</p>	<p>Cepas con CMI Vancomicina <1,5mg/l: Vancomicina 15mg/kg/12h.</p> <p>Cepas con CMI Vancomicina ≥1,5mg/l: Daptomicina 10mg/kg/d + Cloxacilina 12g/d o Ceftarolina 600mg/8h.</p> <p>Valorar otras opciones: linezolid 600mg/12h o lipogluco péptidos de acción prolongada (comentar con Infecciosas/Farmacia posología óptima).</p> <p>Además, en El sobre VÁLVULA PROTÉSICA:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Añadir gentamicina 3mg/kg/d las primeras 2 semanas.▪ Añadir rifampicina 300mg/8h después de 3-5 días de terapia antibiótica efectiva una vez la bacteriemia está controlada. <p>Duración del tratamiento: <u>Válvula nativa:</u> 4-6 semanas. <u>Válvula protésica:</u> ≥6 semanas.</p>
<p><i>Enterococcus</i> spp (<i>Enterococcus faecalis</i> en el 90% de los casos)</p>	<p>Ampicilina 12g/d en perfusión continua + Ceftriaxona 2g/12h durante todo el tratamiento (preferible) o Gentamicina 3mg/kg/d durante las 2 primeras semanas (vigilar toxicidad renal).</p> <p>*<i>Enterococcus</i> spp resistentes a beta-lactámicos (<i>E. faecium</i>): Vancomicina 20mg/kg/12h + Gentamicina 3mg/kg/d durante las 2 primeras semanas.</p> <p><u>Alternativas:</u> Daptomicina 10mg/kg/d + Ampicilina 300mg/kg/d o Ceftarolina 600mg/8h o Ertapenem 2g/d.</p>

	<p><u>Como tercer escalón considerar:</u></p> <p>Linezolid 600mg/12h + fosfomicina 3g/6h (si la cepa es sensible)</p> <p>o</p> <p>Lipogluco péptidos de acción prolongada (comentar con Infecciosas/Farmacia posología óptima).</p> <p>* <u>Enterococcus spp resistentes a vancomicina:</u></p> <p>Daptomicina 10mg/kg/d</p> <p>+</p> <p>Ampicilina 300mg/kg/d o Ceftarolina 600mg/8h o Ertapenem 2g/d.</p> <p><u>Alternativas:</u></p> <p>Linezolid 600mg/12h + fosfomicina 3g/6h (si la cepa es sensible)</p> <p>o</p> <p>Lipogluco péptidos de acción prolongada (comentar con Infecciosas/Farmacia posología óptima).</p> <p>Duración del tratamiento: 6 semanas. Se puede plantear realizar 4 semanas en casos muy seleccionados de EI sobre válvula nativa no complicada.</p>
<p>Bacterias gram negativas</p>	<p>Grupo HACEK: Ceftriaxona 2g/d.</p> <p>Otros BGN: terapias combinadas con beta-lactámicos y aminoglucósidos. Cirugía precoz.</p> <p>Duración del tratamiento: <u>Grupo HACEK:</u> 4 semanas para válvula nativa y 6 semanas para válvula protésica. <u>Otros BGN:</u> 6 semanas en todos los casos.</p>

Hongos	<p><i>Candida:</i></p> <p>Equinocandinas a dosis altas (150mg/día de caspofungina, 200mg/día de anidulafungina)</p> <p>o</p> <p>Anfotericina B liposomal 3-5mg/kg/d +/- Flucitosina 25mg/6h</p> <p><i>Aspergillus:</i></p> <p>Voriconazol 6mg/kg el primer día seguido de 4mg/kg</p> <p>+/-</p> <p>Anfotericina B liposomal o equinocandina</p> <p>Duración del tratamiento: ≥6 semanas. Posteriormente valorar terapia supresiva a largo plazo con azoles orales.</p>
Anaerobios	<p><u>Sensibles a penicilina:</u> Penicilina G 24MUI/día 6 semanas.</p> <p><u>Resistentes a penicilina:</u> Metronidazol 1g/6h 6 semanas.</p>

Tratamiento de la EI con hemocultivos negativos:

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO PROPUESTO
<i>Brucella spp</i>	Doxiciclina 200mg/24 + cotrimoxazol 960mg/12h + rifampicina 300-600mg/24h durante 3-6 meses.
<i>C. burnetii</i>	Doxiciclina 200mg/24h + hidroxicloroquina 200-600mg/24h ≥18 meses.
<i>Bartonella spp</i>	Doxiciclina 100mg/12h durante 4 semanas + gentamicina 3mg/24h durante 2 semanas.
<i>Legionella spp</i>	Levofloxacin 500mg/12h o Claritromicina 500mg/12h durante ≥6 semanas + Rifampicina 300-1200mg/24h.
<i>Mycoplasma spp</i>	Levofloxacin 500mg/12h durante ≥6 meses.

<i>T. whipplei</i>	Doxiciclina 200mg/24h + hidroxicloroquina 200-600mg/24h durante ≥18 meses.
--------------------	--

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las indicaciones quirúrgicas se deben consensuar mediante IC a CCA y valoración en comité conjuntamente con cardiología (comité patología cardíaca):

1.- Insuficiencia cardíaca: shock cardiogénico, edema agudo de pulmón o insuficiencia cardíaca de nueva aparición con mala tolerancia hemodinámica.

2.- Infección no controlada: infección persistente a pesar de antibioterapia, signos de infección focal que no responden al tratamiento antibiótico (absceso, pseudoaneurisma, BAV de nueva aparición, dehiscencia protésica, etc.) o infección por microorganismos resistentes o virulentos (principalmente hongos, MRSA, enterococos resistentes a vancomicina, *S. aureus*, bacilos gram negativos no-HACEK).

3.- Elevado riesgo embólico: vegetaciones de gran tamaño (>10mm) tras un episodio embólico a pesar de adecuado tratamiento antibiótico, y en pacientes con vegetaciones de gran tamaño y otra indicación quirúrgica (p.ej insuficiencia cardíaca severa). Además puede considerarse en aquellos pacientes de bajo riesgo quirúrgico con vegetaciones grandes (>10mm) aunque no presenten disfunción valvular ni fenómenos embólicos. Cabe tener un umbral más bajo para la cirugía en presencia de determinados microorganismos (*S. aureus*, *S. gallolyticus*, *Candida* spp, *Granulicatella*, *Abiotrophia*) y en afectación multivalvular.

Tras un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio, la cirugía cardíaca, si está indicada, no debe demorarse. El riesgo de transformación hemorrágica de un ictus isquémico preoperatorio es del 2-7% tras la cirugía, con una elevada morbimortalidad en estos casos. En cambio, tras una hemorragia intracraneal se recomienda demorar la cirugía al menos un mes si es posible, revalorando la situación clínica del paciente y su indicación.

4.6 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La profilaxis antibiótica está indicada en pacientes con alto riesgo de EI que van a someterse a procedimientos dentales (extracciones, cirugías orales y procedimientos que requieran la manipulación de las encías o región periapical de los dientes). También se puede considerar (aunque con menor grado de evidencia) en pacientes de alto riesgo que van a ser sometidos a un procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo del tracto respiratorio, gastrointestinal, genitourinario, piel o sistema musculoesquelético.

Entendemos por pacientes de alto riesgo: 1) pacientes con antecedente de EI, 2) pacientes portadores de válvulas protésicas, TAVI, o de cualquier material utilizado para la reparación valvular, 3) pacientes con cardiopatía congénita (sin incluir los defectos congénitos valvulares aislados), y 4) pacientes portadores de dispositivos de asistencia ventricular.

No se recomienda la profilaxis de rutina en pacientes con bajo riesgo de EI.

La pauta de profilaxis antibiótica recomendada es la siguiente:

- Amoxicilina 2g vo 30-60 min antes del procedimiento (dosis única).
- Alérgicos a penicilina: clindamicina 600 mg vo 30-60 min antes del procedimiento (dosis única).

4.7 SEGUIMIENTO AL ALTA

En todo paciente diagnosticado de EI es necesario realizar un seguimiento ambulatorio en consultas durante el primer año tras la infección:

- Realizar hemocultivos de control a las 72h de finalizar el tratamiento antibiótico.
- Cita en CCEE MIF a los 3 y 12 meses de finalizar el tratamiento antibiótico con analítica y hemocultivos de control.
- Repetir ETT según cada paciente.
- Seguimiento en CCEE Cardiología si el paciente se ha quedado con disfunción valvular mayor que ligera o en endocarditis protésicas o sobre dispositivos.

Se considera **EI recurrente** aquella infección que se produce en los 12 meses siguientes al haber completado el tratamiento antibiótico. Dentro de los microorganismos causales más frecuentes destacan *S. aureus* y *E. faecalis*. Son factores predisponentes la insuficiencia renal crónica y la hepatopatía, mientras que la cirugía es un factor protector y previene recurrencias.

Diferenciamos entre **recidiva** cuando los hemocultivos son positivos para el mismo microorganismo en los primeros 6 meses tras finalizar el tratamiento, y **reinfección** cuando la EI está producida por otro microorganismo o por el mismo transcurrido más de 6 meses del primer episodio.

5. Infección de dispositivos implantables

Definiciones:

- Infección superficial de la incisión: Afecta solo la piel y el tejido subcutáneo sin comunicación con el bolsillo del marcapasos.
- Infección del bolsillo de marcapasos: Infección limitada al generador, con signos locales de inflamación e infección (eritema, edema, aumento de calor local, fluctuación), pero sin llegar a afectar los cables.
- Infección del sistema de marcapasos +/- endocarditis: Afectación de los cables del dispositivo +/- afectación valvular.

Etiología

Los estafilococos representan el 60-80% de los casos. Dentro de las infecciones precoces destaca *S. aureus*, mientras que dentro de las infecciones tardías los coagulasa negativos. También cabe mencionar bacilos gram positivos, como *Corynebacterium* y *Cutibacterium*, así como BGN (*Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias), que se encuentran en aumento. La etiología fúngica es poco frecuente.

Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones del bolsillo de marcapasos es básicamente clínico, con una correcta anamnesis y exploración física.

La identificación del microorganismo causal se basa en hemocultivos. Los frotis de fístulas cutáneas crónicas se desaconsejan, pero sí se acepta la aspiración de líquido o tejido del bolsillo del marcapasos vía una porción de la piel intacta adyacente, evitando pasar por el seno por riesgo de inoculación. Esta aproximación solo se debería usar para el diagnóstico etiológico, pero no para determinar la presencia de infección que, como hemos comentado anteriormente, es meramente un diagnóstico clínico.

En caso de hemocultivos positivos o hemocultivos negativos pero alta sospecha clínica, se debe solicitar ETE para descartar endocarditis asociada. Si >6 semanas desde la implantación y ETE negativo pero alta sospecha, valorar completar estudio con PET/CT con 18F-FDG.

Tratamiento empírico

· Infeción superficial de la incisión:

Antibioterapia con cobertura para *S. aureus* (cloxacilina, amoxicilina-clavulánico) vía oral. Si riesgo de MRSA, utilizar clindamicina, doxiciclina, linezolid. Ajustar según cultivos.

- Monitorizar signos de progresión de la infección.

Duración: 7-10 días.

· Infeción del bolsillo de marcapasos con hemocultivos negativos:

Vancomicina 15mg/12h o Daptomicina 8-10mg/kg +/- cefalosporina de 3ª generación (u otro betalactámico de amplio espectro para cobertura de bacterias gram negativas). Ajustar según cultivos.

- Retirar el dispositivo. Remitir a Microbiología.

Duración: 10-14 días tras retirada del dispositivo. Se puede valorar secuenciar tratamiento a vía oral tras la extracción.

· Infeción del bolsillo de marcapasos con hemocultivos positivos pero sin signos de afectación del sistema ni signos de endocarditis:

Vancomicina 15mg/12h o Daptomicina 8-10mg/kg +/- cefalosporina de 3^a generación (u otro betalactámico de amplio espectro para cobertura de bacterias gram negativas). Ajustar según cultivos.

- Retirar el dispositivo. Remitir a Microbiología.

Duración: 4 semanas tras la retirada del dispositivo. Se puede acortar a 2 semanas tras la retirada del dispositivo si los hemocultivos de control tras la retirada del mismo son negativos y el paciente cumple un total de 4 semanas de antibioterapia (contabilizando antes y después de la retirada). Tratamiento endovenoso.

Infeción del sistema de marcapasos +/- endocarditis:

Vancomicina 15mg/12h o Daptomicina 8-10mg/kg +/- cefalosporina de 3^a generación (u otro betalactámico de amplio espectro para cobertura de bacterias gram negativas). Ajustar según cultivos.

- Retirar el dispositivo. Remitir a Microbiología.

- Repetir hemocultivos a las 48-72h de la extracción.

Duración: 4 semanas tras la retirada del dispositivo en caso de EI sobre válvula nativa y 6 semanas en caso de EI sobre válvula protésica. Cuando solo se detectan vegetaciones en el cable de marcapasos, se puede plantear 2 semanas de tratamiento tras la extracción si en total se cumplen 4 semanas (excepto *S. aureus*).

Tras la retirada del dispositivo es importante revalorar si es necesaria su reimplantación. En caso afirmativo, se debe retrasar hasta que los signos de infección local y sistémicos estén resueltos o bien hasta que los hemocultivos permanezcan negativos al menos 72h después de la extracción. Si signos de EI, retrasar el implante hasta los 14 días de los primeros hemocultivos negativos tras la extracción del dispositivo. En pacientes dependientes de marcapasos, se puede optar por un marcapasos temporal.

6. Bibliografía

- 1.- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et. al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023; 00: 1-95.
- 2.- Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et. al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. Clin Infect Dis. 2023; 77(4):518-526.
- 3.- Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorno MG, et. al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVI), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020;41(21): 2012-2032.

- 4.- Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana JM, et. al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(5):21.
- 5.- Cuervo G, Escrihuela-Vidal F, Gudiol C, Carratalà J. Current Challenges in the Management of Infective Endocarditis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:641243.
- 6.- Armiñanzas C, Fariñas-Alvarez C, Zarauza J, Muñoz P, González Ramallo V, Martínez Sellés M, et. al. Role of age and comorbidities in mortality of patients with infective endocarditis. *Eur J Intern Med.* 2019;64:63-71.
- 7.- Alonso-Menchén D, Bouza E, Valerio M, de Alarcón A, Gutiérrez-Carretero E, Miró JM, et. al. Non-nosocomial Healthcare-Associated Infective Endocarditis: A Distinct Entity? Data From the GAMES Series (2008-2021). *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(8):ofad393.
- 8.- Berisha B, Ragnarsson S, Olaison L, Rasmussen M. Microbiological etiology in prosthetic valve endocarditis: A nationwide registry study. *J Intern Med.* 2022;292(3):428-437.
- 9.- Bläckberg A, Morenius C, Olaison L, Berge A, Rasmussen M. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria – a registry-based comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(9):1919-1924.
- 10.- Del Val D, Panagides V, Mestres CA, Miró JM, Rodés-Cabau J. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(4):394-412.
- 11.- Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA.* 2020;320(1):72-83.
- 12.- Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond).* 2020;20(1):31-35.
- 13.- Pericàs JM, Cervera C, Moreno A, Garcia-de-la-Mària C, Almela M, Falces C, et. al. Outcome of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192387.
- 14.- Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for *Enterococcus faecalis* Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2018;67(2):303-309.
- 15.- Ramos-Martínez A, Pericàs JM, Fernández-Cruz A, Muñoz P, Valerio M, Kestler M, et. al. Four weeks versus six weeks of ampicillin plus ceftriaxone in *Enterococcus faecalis* native valve endocarditis: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237011.
- 16.- Papadimitriou-Olivergeris M, Guery B, Ianculescu N, Dunet V, Messaoudi Y, Pistocchi S, et. al. Role of Cerebral Imaging on Diagnosis and Management in Patients With Suspected Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2023;77(3):371-379.
- 17.- Duffels MGJ, Germans T, Bos-Schaap A, Drexhage O, Wagenaar JFP, van der Zant FM, et. al. Distant embolization in infective endocarditis: characteristics and outcomes. *Neth Heart J.* 2023. doi: 10.1007/s12471-023-01771-6.
- 18.- Pericàs JM, Ambrosioni J, Muñoz P, de Alarcón A, Kestler M, Mari-Hualde A, et. al. Prevalence of Colorectal Neoplasms Among Patients With *Enterococcus faecalis* Endocarditis in the GAMES Cohort (2008-2017). *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):132-146.

- 19.- Escolà-Vergé L, Peghin M, Givone F, Pérez-Rodríguez MT, Suárez-Varela M, Meije Y, et. al. Prevalence of colorectal disease in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: results of an observational multicenter study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020;73(9):711-717.
- 20.- Romay E, Pericàs JM, García-País MJ, Hernández-Meneses M, Ayuso B, García-González J, et. al. Relationship among *Streptococcus gallolyticus* Subsp. *gallolyticus*, *Enterococcus faecalis* and Colorectal Neoplasms in Recurrent Endocarditis: A Historical Case Series. J Clin Med. 2022;11(8):2181.