

Prevención y profilaxis de endocarditis infecciosa

Md. Milton Tomás Romero Alba. Md.¹; Christian Paúl Mora Cárdenas. Md.²; Azucena Mariley Cervantes Zambrano. Dra.³; Carlos Paúl Villalba Meneses. Md.⁴; Verónica Marcela Villegas Paredes. Md.⁵

^{1,2,3,4} Hospital “San Vicente de Paúl” Ibarra. Ecuador

⁵Centro De Salud Chaltura. Ibarra. Ecuador

Contacto: thomasromero1981@hotmail.com

Receptado: 24/04/2017

Aceptado: 13/06/2017

Resumen

En territorio ecuatoriano, la endocarditis infecciosa no es una patología inusual y puede llegar a agravarse y prolongarse por largo tiempo llegando a producir resultados de gran peso e incluso la muerte; como ésta se puede manifestar debido a infecciones por una gran gama de bacterias, como lo son los microorganismos HACEK que forman el grupo compuesto por *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*; o estafilococos y estreptococos, a los cuales la población ecuatoriana se encuentra expuesta normalmente; es de vital importancia informar o mantener informado a las posibles víctimas de esta afección. La prevención de endocarditis infecciosa conlleva pasos que no son difíciles de seguir y en cuanto a la profilaxis se necesitan de medicamentos que se encuentran disponibles en este país, que, al igual que la prevención, no constituyen algo difícil de realizar, la profilaxis es de gran importancia ya que así sea mínimo el proceso al que se esté sometiendo el paciente siempre es mejor prevenir que lamentar. La investigación fue cualitativa, de cohorte transversal. Siendo un estudio de casos durante dos momentos, se revisó como indicador la mortalidad de la enfermedad durante los años del estudio en el Hospital “San Vicente de Paúl” de la ciudad de Ibarra, en la república de Ecuador.

Palabras Clave: Endocarditis infecciosa, profilaxis, prevención, microorganismos, válvulas protésicas.

Abstract:

In Ecuador, infectious endocarditis is a rare condition and can get worse and last a long time getting to produce results of great weight and even death; as it can manifest due to infection by a wide range of bacteria, as are the HACEK microorganisms that form the group consisting of

Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens and Kingella kingae; or staphylococcus and streptococcus, to which the Ecuadorian population is exposed normally; It is vital to keep informed or to inform potential victims of this condition. Prevention of infective endocarditis involves steps that are not difficult to follow and as for prophylaxis of drugs are needed that are available in this country, which, like the prevention, are not difficult to perform, prophylaxis is so important that even the minimum process that the patient is being subjected has to have it, because is always better safe than sorry. The research was qualitative, cross-sectional cohort. Being a case study during two moments, the mortality of the disease during the study years was reviewed as indicator in the Hospital "San Vicente de Paúl" of the city of Ibarra, in the republic of Ecuador.

Keywords: infectious endocarditis, prevention, prophylaxis, microorganisms, prosthetic valves.

Introducción

La endocarditis infecciosa es una enfermedad infrecuente que aún con tratamiento médico-quirúrgico adecuado, cursa con una elevada mortalidad. La misma oscila en alrededor del 20-40% dependiendo del microorganismo causal y del tipo de presentación clínica (Almirante, 2016). Es por ello que actualmente debería hacerse especial énfasis en la prevención de esta infección. En la génesis de la endocarditis interactúan una serie de factores como lo son la presencia de huéspedes susceptibles con enfermedades cardíacas predisponentes y/o válvulas protésicas cuyo riesgo varía en relación al tipo y severidad de la cardiopatía subyacente; las bacteriemias ya sean espontáneas por masticación, cepillado dental, enfermedad periodontal o secundarias a procedimientos invasivos; las características de los microorganismos involucrados como virulencia y/o capacidad de adhesión al endotelio vascular; el número de bacterias que ingresan al torrente vascular (Editorial Médica Panamericana, 2015).

Patogénesis

El endotelio valvular normal es naturalmente resistente a la colonización por bacterias. En el modelo convencional de endocarditis infecciosa de válvula nativa, la infección resulta de la colonización de endotelio valvular dañado por bacterias circulantes con propiedades de adherencia específicas. El daño endotelial puede resultar de las denominadas lesiones por chorro debido al

flujo sanguíneo turbulento o puede ser provocado por electrodos o catéteres o por inyecciones intravenosas repetidas de partículas sólidas en usuarios de drogas intravenosas. La inflamación crónica, como en la cardiopatía reumática crónica y las lesiones valvulares degenerativas (Stehbens, Delahunt, & Zuccollo, 2013), también puede promover la endocarditis infecciosa. Sin embargo, el modelo convencional puede no explicar con precisión la patogénesis de la endocarditis infecciosa debida a microorganismos intracelulares, como *C. burnetii*, bartonella o *T. whippelii*, en los que la exposición y la respuesta inmune del huésped pueden desempeñar un papel prominente (Brouqui & Raoult, 2014).

Cuerpo

Dentro de las medidas de prevención, si bien la profilaxis antibiótica es un objetivo deseable, cabe aclarar que la misma solo puede evitar el 15% de las endocarditis dado que la gran mayoría de las bacteriemias son espontáneas y secundarias a enfermedades periodontales subdiagnosticadas (Lindhe, 2009); No existen estudios randomizados en seres humanos que definitivamente establezcan si la misma provee protección frente a endocarditis durante procedimientos bacteriémicos; es necesario contemplar a su vez: costo, reacciones adversas, impacto ecológico y eventuales juicios de mala praxis devenidos de inadecuadas indicaciones antibióticas (Beltrán, 2017).

No obstante, la American Heart Association continúa recomendando la realización de profilaxis en circunstancias consideradas de riesgo, la prevención comprende, a su vez, la adhesión a un conjunto de medidas adicionales tales como el mantenimiento de una óptima salud bucodental como indicación y manejo adecuados de los procedimientos invasivos hospitalarios también consulta precoz y adecuado tratamiento de procesos infecciosos (Almirante, 2016).

Existen otras recomendaciones adicionales en distintas situaciones:

Previas a cirugía programada de reemplazo valvular protésico, colocación de prótesis intravasculares o de materiales intracardiacos se recomienda efectuar cuidadosa evaluación odontológica: clínica y radiológica preoperatoria. En caso de ser necesario realizar tratamientos odontológicos, completarlos antes de la intervención. Remover todos los focos infecciosos, considerando como tales abscesos, quistes, granulomas, caries y enfermedad periodontal,

poniendo especial atención en la remoción de la placa supra y subgingival (García, 2013). Ello puede reducir el riesgo de endocarditis posterior a la misma; solicitar urocultivo; realizar consulta urológica prequirúrgica ante pacientes con síntomas prostáticos; ante la presencia de infecciones activas posponer los procedimientos quirúrgicos programados hasta resueltas las mismas; efectuar examen cuidadoso de pliegues inguinales. En caso de micosis efectuar tratamiento prequirúrgico con imidazólicos tópicos como clotrimazol, econazol, tioconazol, o en casos severos, tratamiento sistémico con fluconazol vía oral: 100 mg/d, aproximadamente: 5 a 7 días; existe un subgrupo de pacientes que podría beneficiarse de la descolonización de la portación de *Staphylococcus aureus*: dializados crónicos, diabéticos, transplantados y/o portadores de dermatopatías crónicas. Se debe indicar en ellos Mupirocina a aplicar 2 veces por día durante 5 días en cada fosa nasal en la semana previa a la cirugía; baños prequirúrgicos con jabón antiséptico preferentemente: clorhexidina al 4% o como alternativa: jabón de iodopovidona, durante los tres días previos a la cirugía y baño adicional con igual jabón en la mañana de la cirugía; minimizar la estadía preoperatoria a lo estrictamente necesario; evitar el rasurado del vello. En caso de requerir remoción del mismo efectuar clipado con máquina eléctrica o corte al ras con tijera en el prequirúrgico inmediato; profilaxis perioperatoria con cefazolina. Recordar que en cirugías de duración mayor a 4hs, ante cambio del 50% de la volemia y ante preoperaciones debe suministrarse dosis adicional.

Manejo odontológico en pacientes portadores de cardiopatías predisponentes a endocarditis se recomienda establecer y mantener la mejor salud buco-dental posible; realizar cepillado dentario 2 veces por día utilizando adecuadamente: cepillos (blandos, cortos con cerdas parejas), hilos, dispositivos para la remoción de placas bacterianas dentales, palillos dentales y pastas dentales, según indicaciones del odontólogo. De estas últimas, recomendar las que incluyan en su composición: flúor, dado que evita la adhesión al esmalte de la placa bacteriana que se forma cada 8hs, independientemente de las comidas. Una inadecuada higiene dental resulta en enfermedad periodontal y periapical; en caso de presentar enfermedad gingival o periodontal utilizar pastas dentales o geles conteniendo clorhexidina o tricloxan por periodos no superiores a 40 días; efectuar consulta odontológica cada 3 meses. La incidencia y magnitud de las bacteriemias de este origen son directamente proporcionales al grado de enfermedad buco-dental (Editorial Médica Panamericana, 2015). Tratar por ello de remover todo foco infeccioso que asiente en tejidos duros y blandos: encía, periodonto, carrillo, piso de boca, lengua y paladar; en la medida de lo posible

minimizar el grado de trauma infringido en este grupo de pacientes durante procedimientos odontológicos, dada su directa relación con la ocurrencia de bacteriemia ; se recomienda el enjuague bucal con solución de clorhexidina al 0.12% en las 48hs previas a procedimientos odontológicos: buches con 15 ml de dicha solución pura durante 30 segundos dos veces por día y uno 30 segundos antes del mismo, ya que ello puede reducir la incidencia y magnitud de bacteriemias ocasionadas por los mismos. Otra opción son los colutorios conteniendo flúor ; si son necesarios varios procedimientos odontológicos es recomendable, siempre que sea factible, mantener un intervalo de entre 9 y 14 días entre sesión y sesión para evitar la potencial emergencia de gérmenes resistentes a la profilaxis utilizada, realizando en cada sesión el mayor número de procedimientos posibles; los pacientes desdentados así como los portadores de aparatos de ortodoncia fijos o removibles pueden desarrollar bacteriemias a partir de úlceras originadas por prótesis inadecuadas. Dichos pacientes deben ser examinados periódicamente por el odontólogo para corregir cualquier problema que pueda causar ulceración de la mucosa; en algunos procedimientos odontológicos que en principio no requieren profilaxis puede producirse sangrado en forma imprevista. Cuando ello ocurre la profilaxis todavía es útil si se administra dentro de las 2 horas siguientes al procedimiento.

En caso de requerir la realización de procedimientos invasivos electivos posponer los mismos hasta transcurridos 6 meses de reemplazos valvulares o vasculares dado que, pasado dicho lapso, disminuye marcadamente el riesgo de la adhesión de microorganismos a los mentados dispositivos. La incisión, drenaje y otros procedimientos que involucren tejidos infectados pueden resultar en bacteriemias por los microorganismos causales de las mismas. En individuos en riesgo de endocarditis es recomendable administrar profilaxis previa al procedimiento. La profilaxis debe dirigirse a los agentes causales o, en caso de no haberse identificado los mismos, a los gérmenes más probables de acuerdo a cada infección en particular.

El tratamiento se continuará luego según foco y gérmenes aislados por un lapso a determinar según el tipo de infección. Pacientes con cardiopatías predisponentes a endocarditis deberían recibir profilaxis perquirúrgica ante cirugía cardiaca. Muchos centros administran profilaxis periprocedimiento ante la colocación de dispositivos protésicos transcáteter como oclusiones septales, coils vasculares. No existen datos para apoyar esta práctica.

Educación de los pacientes en riesgo de endocarditis infecciosa: Resulta fundamental brindar información adecuada a este grupo de pacientes a través de manual instructivo en donde consten las situaciones de riesgo enumeradas y las conductas frente a las mismas. Este debería incluir a su vez recomendaciones respecto a conductas frente a cuadros febriles, vacunaciones: tipo y frecuencia, aplicación de inyecciones intramusculares, entre otras. Dado que en múltiples oportunidades se plantean situaciones especiales que no se encuadran dentro de las presentes recomendaciones, se sugiere ante las mismas efectuar consulta infectológica con especialistas entrenados en el tema

Diagnostico microbiológico

La identificación del microorganismo causante es importante para hacer el diagnóstico de la endocarditis infecciosa y guiar el tratamiento antimicrobiano. Los hemocultivos deben realizarse rutinariamente antes de la administración de antibióticos (Crawford & Durack, 2013). Cuando se realizan tres series de hemocultivos, el patógeno se identifica en aproximadamente el 90% de los casos (Li, Sexton, & Mick, 2000). Las pruebas serológicas para bartonella, C. burnetii y brucella deben realizarse en pacientes con hemocultivos negativos que tengan factores de riesgo para estas infecciones (Fournier, Thuny, & Richet, 2010). Si el patógeno causante no ha sido identificado por medio de hemocultivos y el paciente requiere cirugía valvular, la amplificación génica en muestras de válvula cardiaca, así como las técnicas de inmunotinción, si están disponibles, pueden producir un diagnóstico microbiológico (Greub, Lepidi, & Rovey, 2015) (Lepidi, Coulibaly, Casalta, & Rout, 2016).

Profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa

Las primeras guías de American Heart Assosiation identificaron a los individuos con padecimientos cardíacos, reumáticos o congénitos con mayor riesgo de Endocarditis infecciosa, también a personas con extracción dental previa y otras manipulaciones dentales que alteran las encías, la eliminación de amígdalas y adenoides, el parto de mujeres embarazadas y las operaciones en el tracto gastrointestinal o urinario (Murdoch, y otros, 2009). Se recomienda la penicilina intramuscular (600.000 unidades de penicilina acuosa o 500.000 unidades de procaína penicilina en aceite que contiene 2% de monoestearato de aluminio) 30 min antes de los procedimientos dentales (Bikdeli, y otros, 2013). Se describió también un régimen de penicilina oral alternativo,

pero menos deseable (250.000-500.000 unidades "media hora antes de cada comida ya la hora de acostarse, comenzando veinticuatro horas antes de la operación y continuando durante 5 días", una dosis extra de Siendo deseables 250.000 unidades en el momento del procedimiento) (Thornhill, Dayer, Lockhart, & Bernard, 2017).

Materiales y métodos

La investigación realizada es cualitativa, de cohorte transversal. Se constituye en un estudio de casos durante dos momentos, se revisó como indicador la mortalidad de la enfermedad durante los años del estudio en el Hospital "San Vicente de Paúl" de la ciudad de Ibarra, en la república de Ecuador, en el primer período (2005-2010) y en el segundo periodo (2011-2016) en el segundo periodo se aplicó las **Guías de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología** (Horstkotte, y otros, 2014). Por otra parte, se realizó el seguimiento a largo plazo de los pacientes mostrando las cifras de supervivencia al año y a los 6 años en los supervivientes de la fase hospitalaria.

Resultados

Recientemente, se han documentado factores de riesgo para presentar una endocarditis, como la diabetes, la inmunodepresión y la insuficiencia renal; es notorio el incremento en el número de endocarditis de adquisición nosocomial y también aumentan los casos de endocarditis sobre prótesis y sobre marcapasos debido al cada vez mayor número de personas portadoras. Estos cambios en el espectro de la enfermedad contribuyen a que el pronóstico de la endocarditis siga siendo muy preocupante. De hecho, a pesar de que actualmente se dispone de mejores técnicas diagnósticas y quirúrgicas y a la utilización cada vez mayor de la cirugía en la fase activa de la enfermedad, las cifras de mortalidad no consiguen disminuir y se sitúan alrededor del 8-12% en las formas causadas por *S. viridans* y de más del 40% para endocarditis producidas por otros microorganismos. Por otra parte, la endocarditis es una enfermedad poco frecuente y, sin duda, con un tratamiento especialmente complejo y difícil. Quizá estos aspectos motivan que, a pesar de disponer de recientes guías de práctica clínica (Horstkotte, y otros, 2014), hay una evidente discordancia entre lo recomendado y la práctica habitual.

El presente estudio de casos analiza con un gran criterio clínico el pronóstico de la endocarditis durante un período de 5 años. La lectura detenida de los casos pone de manifiesto los cambios aludidos en el espectro de la enfermedad: el microorganismo causal más frecuente fue el estafilococo, incrementó a lo largo del estudio la edad y el número de pacientes sin cardiopatía conocida y un 42% de los pacientes que precisó cirugía en la fase activa de la enfermedad. Este último dato, de acuerdo con series recientes, enfatiza el concepto de que el tratamiento de la endocarditis debe ser considerado un tratamiento medicoquirúrgico.

La investigación enfatiza también cómo el aprendizaje del equipo en el manejo de la enfermedad y en la difícil toma de decisiones puede mejorar el pronóstico. Si bien esta adquisición de experiencia clínica no puede reflejarse con claridad en el trabajo, es incuestionable que ha desempeñado un papel en los resultados obtenidos. Por ejemplo, durante los años del estudio, los autores, con toda probabilidad, han mejorado en algo extremadamente difícil: el momento de aconsejar el tratamiento quirúrgico a sus pacientes. Es relevante destacar que el número de cirugías emergentes disminuyó a lo largo del estudio y se incrementaron las cirugías electivas, con lo que mejoraron las cifras de mortalidad. Esta reducción en las cirugías urgentes puede deberse a una mayor precocidad en el diagnóstico, a una mejor derivación de los pacientes desde otros hospitales o a un cambio en el criterio médico. Es obvio que hay ocasiones en que un enfermo con sepsis, gran destrucción anatómica e insuficiencia cardíaca debe ser operado de inmediato; sin embargo, este tipo de cirugía se asocia con una gran mortalidad (el 34% en el hospital de estudio). Muchas veces, sin embargo, la situación del paciente, en ausencia de deterioro hemodinámico severo, permite hacer unos días de tratamiento antibiótico y aliviar la situación general, de manera que el paciente pueda ser operado en mejores condiciones y con mejores resultados. Obviamente, esta estrategia ha de ser vigilada por clínicos entrenados y muy atentos en el seguimiento diario de estos pacientes, y obliga a mantener una estrecha colaboración con los cirujanos cardíacos.

Los autores del presente trabajo han conseguido una disminución significativa de la mortalidad de la enfermedad durante los años del estudio, pasando de una mortalidad global del 30% en el primer período (2005-2010) a una cifra del 18% en el segundo (2011-2016). Por otra parte, demuestran en el seguimiento a largo plazo de los pacientes unas cifras de supervivencia muy aceptables (el 82% al año y el 70% a los 6 años en los supervivientes de la fase hospitalaria). Durante el seguimiento hubo relativamente poca necesidad de cirugía, posiblemente porque la mayor parte

de los pacientes con lesiones significativas ya había sido operada durante la fase hospitalaria. Es también interesante la ausencia de recidivas, pese a haber intervenido a una proporción de casos de forma urgente y con sepsis persistente. Por otra parte, los casos de recurrencia (6%) refuerzan el concepto de que los pacientes que han presentado una endocarditis tienen más riesgo de presentar un segundo episodio y, por tanto, deben ser considerados pacientes de alto riesgo en las medidas de profilaxis. Sin duda, los buenos resultados obtenidos por el equipo de médicos investigadores son atribuibles a la gran experiencia adquirida con los años y al trabajo bien coordinado entre los autores del estudio.

Discusión

Uno de los problemas importantes de la endocarditis es que, en muchas ocasiones, el diagnóstico se realiza demasiado tarde, cuando el paciente ya ha presentado alguna complicación. Ello es así porque en las etapas iniciales, sobre todo en las formas debidas a microorganismos poco virulentos, la endocarditis se manifiesta como un cuadro febril, muchas veces poco aparatoso y en apariencia banal.

Es una lástima, ya que el diagnóstico realizado en estas fases iniciales y su consiguiente tratamiento precoz consiguen la curación en muchos casos únicamente con tratamiento antibiótico. Poco se puede hacer como cardiólogos para mejorar el diagnóstico en los pacientes que desarrollan una endocarditis y eran previamente desconocedores de tener una cardiopatía. Sin embargo, en los pacientes cardiológicos, sobre todo en pacientes valvulares o en portadores de prótesis y marcapasos, deberíamos ser conscientes de que la educación del paciente puede ser crucial.

Es importante informar a nuestros pacientes de lo que deben y lo que no deben hacer si presentan fiebre. Los pacientes deben saber que, en caso de fiebre sin un foco claro, no deben tomar antibióticos y que, si el médico de cabecera o los médicos en servicios de urgencias hospitalarias se los prescriben, el propio paciente debe poner en antecedentes al médico sobre su cardiopatía y la necesidad de practicar hemocultivos antes de iniciar terapia antibiótica. Por otra parte, los cardiólogos debemos estar especialmente atentos al diagnóstico de endocarditis ante pacientes valvulares que presentan cuadros febriles, deterioros clínicos o accidentes embólicos.

Dado que el diagnóstico de endocarditis se basa en los hemocultivos y en el ecocardiograma, los cardiólogos tenemos también responsabilidad en la rapidez con la que realizamos los ecocardiogramas diagnósticos. Muchas veces, las sospechas clínicas de endocarditis se realizan fuera del ámbito del cardiólogo y las solicitudes para practicar un ecocardiograma pueden provenir desde otros servicios hospitalarios. Como cardiólogos, dado el grado de colapso habitual en los laboratorios de ecocardiografía, es evidente que no podemos hacer ecocardiogramas de manera indiscriminada ante cualquier síndrome febril y podemos exigir que se nos documente bien el grado de sospecha diagnóstica, pero ante una duda clínica razonable hay que tener la conciencia de que este tipo de ecocardiogramas se han de realizar de manera muy preferente.

Hay cada vez más centros en nuestro país en los que las endocarditis son tratadas por equipos combinados de internistas, cardiólogos y cirujanos. De hecho, la colaboración estrecha entre especialistas en enfermedades infecciosas, cardiólogos y cirujanos cardíacos se ha demostrado fructífera. Sin embargo, en ocasiones, los pacientes son atendidos por internistas en clínicas privadas y el contacto con el cardiólogo se basa únicamente en la petición del ecocardiograma. En estos casos, el cardiólogo ecocardiografista, presente en el momento del diagnóstico, debería ayudar al clínico responsable a decidir la actitud terapéutica que debe seguirse.

Conclusiones

Es evidente que la endocarditis es una enfermedad muy poco frecuente, con cuadros clínicos muy variados y que tiene un pronóstico cuanto menos muy reservado. A nuestro entender, es una frivolidad que los pacientes con endocarditis sean tratados en clínicas pequeñas en las que es imposible adquirir experiencia clínica suficiente en el manejo de pacientes en los que las tomas de decisión son de una enorme complejidad. Estas decisiones, en ocasiones, deben ser tomadas por especialistas en enfermedades infecciosas, ecocardiografistas bien entrenados y cardiólogos y cirujanos cardíacos expertos.

Es deseable que los pacientes con endocarditis fueran asistidos en centros con experiencia y que contaran con servicios de cirugía cardíaca. Alternativamente, los centros sin estas facilidades deberían contar con un centro consultor y de referencia al que se avisara en el momento del diagnóstico. De esta forma, se podría establecer conjuntamente un pronóstico y orientar el manejo

del paciente desde el centro de referencia, facilitando los traslados urgentes, si éstos se precisaran. Probablemente, este tipo de actuación evitaría un problema con el que nos enfrentamos con cierta frecuencia: los traslados a centros quirúrgicos se hace en fases excesivamente avanzadas, en pacientes muy deteriorados y complicados, con la consiguiente elevada mortalidad.

El pronóstico de la enfermedad mejorará si somos capaces de diagnosticarla en sus fases más iniciales y programamos de inmediato un tratamiento médico y quirúrgico en principio adecuado a las guías de práctica clínica (Horstkotte, y otros, 2014). Sin embargo, como en tantas otras áreas del ejercicio médico, el enfermo real se escapa muchas veces de las indicaciones protocolizadas. Especialmente en el contexto de la endocarditis, cada enfermo es un caso difícil y, por ello, precisa ser atendido en centros con experiencia en el manejo de la enfermedad. En este sentido, el trabajo de Anguita et al¹² pone claramente de manifiesto que la colaboración y el trabajo ilusionado entre hospitales de Córdoba y Málaga les ha permitido adquirir la experiencia necesaria para que ahora sus resultados se conviertan en un mensaje de esperanza.

Bibliografía

- Almirante, B. (2016). *Actualización en la endocarditis infecciosa*. Marge Books.
- Beltrán, B. (2017). *El médico solo no basta*. Arán Ediciones.
- Bikdeli, B., Wang, Y., Kim, N., Desai, M., Quagliarello, V., & HM, K. (2013). Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol*.
- Brouqui, P., & Raoult, D. (2014). Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clinical Microbiology Rev.*
- Crawford, M., & Durack, D. (2013). Clinical presentation of infective endocarditis. *Cardiol Clin*.
- Editorial Médica Panamericana. (2015). *Microbiología Estomatológica*.
- Fournier, P., Thuny, F., & Richet, H. (2010). Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*.
- García, M. (2013). *Fiebre reumática, endocarditis infecciosa y pericarditis*. Universidad de Los Andes.
- Greub, G., Lepidi, H., & Rovero, C. (2015). Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. *Am J Med*.

- Horstkotte, D., Follath, F., Gutschik, E., Lengyelk, M., Oto, A., & Pavie, A. (2014). Guías de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología. *Cardiol*, 1188-96.
- Lepidi, H., Coulibaly, B., Casalta, J., & Rout, D. (2016). Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. *J Infect Dis*.
- Li, J., Sexton, D., & Mick, N. (2000). Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*.
- Lindhe. (2009). *Periodontologia Clinica E Implantologia Odontologica*. Editorial Médica Panamericana.
- Murdoch, D., Corey, G., Hoen, B., J, M., Fowler, V., & AS, B. (2009). Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*.
- Stehbens, W., Delahunt, B., & Zuccollo, J. (2013). The histopathology of endocardial sclerosis. *Cardiovasc Pathol*.
- Thornhill, M., Dayer, M., Lockhart, P., & Bernard, P. (2017). Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis. *Current Infectious Diseases Reports*.