Rev Esp Cardiol. 2024;77(9):779–787

Artículo de revisión

Novedades en la endocarditis infecciosa

Javier López[a,b,*], Carmen Olmos[c,d] y Nuria Fernández-Hidalgo[e,f,g]

[a] Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España
[b] Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España
[c] Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España
[d] Facultad de Medicina, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España
[e] Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España
[f] Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), España
[g] Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:
Recibido el 1 de enero de 2024
Aceptado el 18 de marzo de 2024
On-line el 22 de marzo de 2024

Palabras clave:
Endocarditis
Epidemiología
Novedades
Diagnóstico
Tratamiento

RESUMEN

La endocarditis infecciosa es una enfermedad en continuo cambio. Los pacientes atendidos en la actualidad en nada se parecen a los de hace unas décadas: son de más edad, tienen más comorbilidades y más episodios asociados con los cuidados sanitarios. Además, han surgido nuevos grupos de pacientes con formas de endocarditis que antes no existían, como las que afectan a portadores de implantes percutáneos de prótesis valvulares. Las técnicas para el diagnóstico de la enfermedad también han cambiado. Aunque las ecocardiografías transtorácicas y transesofágicas siguen siendo las pruebas de imagen más utilizadas, cada vez son más frecuentes otras técnicas, como la ecografía transesofágica tridimensional, la tomografía computarizada cardiaca y las pruebas de medicina nuclear (PET-TC y SPECT-TC) tanto en el diagnóstico de la enfermedad como en sus complicaciones. En los últimos años también ha habido novedades muy significativas respecto al tratamiento antibiótico. En la actualidad contamos con diferentes estrategias de tratamiento para acortar la fase hospitalaria de pacientes concretos y reducir las complicaciones asociadas con el ingreso, mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares y reducir el coste sanitario relacionado con la enfermedad. En esta revisión, se comentan las principales novedades epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas de la endocarditis infecciosa.
© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New developments in infective endocarditis

Keywords:
Infective endocarditis
Epidemiology
New developments
Diagnosis
Treatment

ABSTRACT

Infective endocarditis is a continually evolving disease. Present-day patients differ significantly from those treated a few decades ago: they tend to be older and have more comorbidities and health care-related episodes, while new groups of patients have emerged with new types of endocarditis, such as those affecting patients with percutaneous valve prostheses. There have also been changes in diagnostic techniques. Although transthoracic and transesophageal echocardiography are still the most commonly used imaging modalities, other techniques, such as 3-dimensional transesophageal ultrasound, cardiac computed tomography, and nuclear medicine tests (PET/CT and SPECT/CT), are increasingly used for diagnosing both the disease and its complications. In recent years, there have also been significant developments in antibiotic therapy. Currently, several treatment strategies are available to shorten the hospital phase of the disease in selected patients, which can reduce the complications associated with hospitalization, improve the quality of life of patients and their families, and reduce the health care costs of the disease. This review discusses the main recent epidemiological, diagnostic and therapeutic developments in infective endocarditis.
© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

Desde su primera descripción en 1885 por sir William Osler, la endocarditis infecciosa (EI) ha supuesto un reto para la comunidad científica. A pesar de los avances de las últimas décadas, sigue siendo una enfermedad que conlleva una gran mortalidad, aproximadamente del 20% en series españolas y europeas relativamente recientes[1–3], porcentaje que apenas se ha modificado respecto a registros previos[4]. El objetivo de esta revisión es analizar las principales novedades en la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la EI, fundamentalmente izquierda,

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: javihouston@yahoo.es (J. López).

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.03.011
0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

EI: endocarditis infecciosa
ETE: ecografía transesofágica
ETE3D: ecografía transesofágica tridimiensional
PET-TC con ^{18}F-FDG: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada y ^{18}F-fluorodesoxiglucosa
SPECT-TC: tomografía computarizada por emisión monofotónica con tomografía computarizada
TC: tomografía computarizada

que pueden contribuir a un mejor conocimiento de la enfermedad y a la necesaria búsqueda de mejora de su pronóstico (figura 1).

NOVEDADES EN LA EPIDEMOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La EI es una enfermedad poco frecuente, compleja y grave que se encuentra en permanente proceso de evolución debido a numerosos factores, entre los que se encuentran los cambios epidemiológicos debidos a la incorporación de nuevos grupos de individuos en riesgo, algunos de ellos cada vez más numerosos, como los adultos con cardiopatías congénitas[5], los portadores de válvulas implantadas por vía percutánea[6] o los portadores de dispositivos intracardiacos[7], las propias modificaciones de los criterios diagnósticos[8–10] y las mencionadas mejoras de los medios diagnósticos y terapéuticos.

Las fuentes de información de la epidemiología de la EI son los estudios poblacionales y los registros de casos. Los estudios poblacionales proporcionan información valiosa sobre tendencias globales de la enfermedad, en especial sobre incidencia, pero solo pueden realizarse en ámbitos donde existan sistemas de información y están sujetos a la calidad de la codificación. Los registros de casos son muy útiles para describir la historia natural de la enfermedad y tienen la capacidad de detectar cambios a lo largo del tiempo. Sin embargo, difícilmente son exhaustivos, suelen estar centrados en hospitales de referencia y apenas recogen datos sociodemográficos[11]. Por lo tanto, se debe ser conscientes de que la información epidemiológica disponible excluye un porcentaje importante de la población mundial. Por fortuna, en los últimos años han aparecido algunas publicaciones en las que se describen en detalle poblaciones previamente olvidadas o poco atendidas, como los pacientes diagnosticados en centros sin cirugía cardiaca[12], algunas regiones de África[13] o incluso países de renta media-baja según la estratificación del Banco Mundial[14].

El predominio de países de renta alta en el estudio de esta enfermedad influye incluso en la propia definición de endocarditis. Los criterios diagnósticos actuales se basan en la epidemiología y los criterios clínicos de registros de centros de referencia en unos pocos países, fundamentalmente europeos y norteamericanos[9,10]. La coexistencia de diferentes criterios diagnósticos y su falta de validación en diferentes contextos dificulta la comparabilidad entre estudios.

Incidencia

Dos estudios poblacionales realizados a partir de datos de codificación al alta de los hospitales del Sistema Nacional de Salud han demostrado un incremento progresivo de la incidencia de la EI en España. En concreto, la incidencia pasó de 2,72 a 3,49 casos/100.000 habitantes/año entre 2003 y 2014[15], se estimó en 4,1 casos/100.000 habitantes/año durante el periodo 2016-2020[16] y es máxima entre los varones de edad avanzada. Se han reportado incidencias mayores, pero también crecientes, en Alemania[17] y Estados Unidos, con gran disparidad entre zonas geográficas, sexos y grupos de edad[18].

Etiología

Según el registro EURO-ENDO[1], la etiología difiere de manera significativa entre países con diferentes niveles de ingresos. En términos relativos, en países con rentas alta y media-alta, los microorganismos predominantes son los estafilococos, seguidos de enterococos y estreptococos del grupo *viridans,* mientras que en

Figura 1. Figura central. Resumen gráfico de las principales novedades en la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la endocarditis infecciosa. ETE3D: ecocardiograma transesofágico tridimiensional; PET-TC: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada; SPECT-TC: tomografía computarizada por emisión monofotónica con tomografía computarizada.

países con renta media-baja los enterococos y los estreptococos del grupo *viridans* invierten su posición[14], datos corroborados por una reciente revisión sistemática de endocarditis en países africanos[13]. Sin embargo, la diferencia más llamativa es el porcentaje de endocarditis con hemocultivos negativos (debido a administración previa de antibióticos o a infecciones causadas por microorganismos difíciles de cultivar), mínimo en pacientes con renta alta (16%) y de hasta el 48% en países de renta media-baja[14]. Respecto a este grupo de endocarditis, *Coxiella* es más frecuente en la cuenca mediterránea y *Bartonella* en Sudáfrica[19]. Respecto a los cambios en la etiología acontecidos en los últimos años en nuestro medio, se ha podido observar una disminución de las EI por estreptococos orales y un incremento de las causadas por enterococos[1,20].

Sexo y edad

De manera unánime y constante en todas las series, la EI afecta con más frecuencia a varones que a mujeres en una razón de 2:1. Diversos estudios en diferentes países han mostrado que las mujeres tienen menor probabilidad de ser intervenidas y mayor probabilidad de muerte durante la hospitalización[2,21]. Las causas de estas diferencias en el abordaje y el pronóstico no son bien conocidas.

La endocarditis es una entidad rara en niños y adolescentes, y es más frecuente en personas con cardiopatías congénitas, en las que predominan la afección de las válvulas derechas y la infección estafilocócica[22].

En el otro extremo, la endocarditis es una infección que afecta a personas de edad cada vez más avanzada. En el registro EURO-ENDO[1], la mediana de edad de toda la serie fue 63 [intervalo intercuartílico, 46-73] años y el 46% de los pacientes incluidos tenían 65 años o más[1]. En los adultos mayores (definición que varía entre estudios, pero habitualmente la edad $\geq$ 75 años), la fragilidad es una variable importante, relacionada con el estado funcional basal, las comorbilidades y, en general, un contacto más frecuente con el sistema sanitario que el de las personas más jóvenes. Esto último condiciona un mayor porcentaje de infecciones estafilocócicas, mientras que la edad explica una mayor prevalencia de infecciones causadas por *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus gallolyticus* (antes conocido como *S. bovis*). En este grupo de pacientes se ha observado que la pérdida funcional tiene un impacto negativo en el pronóstico[23], por lo que se debería incidir en una valoración funcional inicial, la instauración de fisioterapia y el alta precoz al domicilio habitual cuando se haya alcanzado la estabilidad clínica. Sin embargo, la edad *per se* no es un factor de mal pronóstico quirúrgico, por lo que no debería ser un criterio aislado para tomar la decisión de operar[24].

Endocarditis relacionada con la asistencia sanitaria

Pese a ser prevenibles y estar en el foco de atención desde hace una década[25], las endocarditis relacionadas con la atención sanitaria todavía representan un tercio de todos los episodios de endocarditis[1,26]. Aunque este hecho se ha considerado una consecuencia del progreso médico, no se ha estudiado cuál es el peso de esta vía de adquisición de la infección en el subgrupo de pacientes de países de renta media-baja. En todo caso, en comparación con las endocarditis comunitarias, las endocarditis adquiridas en relación con la atención sanitaria afectan con más frecuencia a personas mayores con más comorbilidades, están causadas con más frecuencia por diferentes especies de estafilococos (en relación con bacteriemias de catéter o infecciones protésicas precoces), se operan con menos frecuencia y presentan mayor mortalidad hospitalaria[27].

Endocarditis sobre válvulas implantadas por vía percutánea

Desde los primeros implantes percutáneos de válvulas protésicas biológicas, sus indicaciones se han ampliado y el número de pacientes que se someten a este procedimiento ha crecido exponencialmente. El perfil inicial del paciente que se sometía a este procedimiento era el de una persona mayor con comorbilidades que contraindicaban la cirugía. En la actualidad esto no es así, lo que hace que sea difícil interpretar los datos publicados si no se estratifican por indicación. En todo caso, se estima que la incidencia de endocarditis sobre un implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) es de 5 casos/1.000 TAVI/año[28] y los diferentes estudios demuestran que los microorganismos involucrados con más frecuencia son los enterococos y las diferentes especies de estafilococos[6,28]. En este grupo de pacientes, el ecocardiograma puede ser insuficiente para llegar al diagnóstico definitivo debido a la dificultad de interpretación de las imágenes, por lo que se aboga por el uso de otras técnicas, como la tomografía computarizada (TC) cardiaca o la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) en caso de duda.

NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El diagnóstico de la EI se basa en 3 aspectos: la sospecha clínica (fundamentada en unas meticulosas anamnesis y exploración física que integre posibles factores de riesgo del paciente), los hallazgos microbiológicos y los resultados de las distintas técnicas de imagen[10].

La ecocardiografía, tanto transtorácica como transesofágica (ETE), sigue siendo la prueba de imagen inicial que utilizar ante la sospecha clínica de EI, y sus hallazgos tienen relevancia tanto diagnóstica como pronóstica[10]. Además, por su disponibilidad, es el instrumento diagnóstico de elección para su uso en el seguimiento y el control de la evolución de la enfermedad.

La ETE tiene una sensibilidad y una especificidad muy elevadas en la sospecha de EI sobre válvula nativa, y presenta también un buen rendimiento diagnóstico en EI protésica o sobre dispositivos de estimulación intracardiacos[29]. Sin embargo, en portadores de prótesis valvulares, puede tener limitaciones relacionadas con la sombra acústica ocasionada por el material protésico, que dificulta la visualización de complicaciones perianulares[30].

En los últimos años han surgido nuevas técnicas de imagen que son de particular utilidad para establecer el diagnóstico definitivo en pacientes con sospecha elevada de EI en quienes la ecocardiografía no muestra hallazgos concluyentes (figura 2). Una creciente evidencia científica ha conducido a su incorporación como criterios diagnósticos adicionales en las guías de práctica clínica[10], tanto para el diagnóstico de lesiones valvulares y perivalvulares como para la identificación de embolias sépticas.

Nuevos criterios diagnósticos

En 2023 se han publicado los nuevos criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y los criterios de Duke de la *International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* para el estudio de las infecciones cardiovasculares (Duke-ISCVID)[9,10]. La tabla 1 muestra una comparación de ambos.

Muy recientemente un panel de expertos ha realizado una validación de estos nuevos criterios tomando como referencia el diagnóstico clínico. En este trabajo, los criterios Duke-ISCVID de 2023 tuvieron mayor especificidad (el 94 frente al 82%) y similar sensibilidad (el 85 frente al 84%) que los criterios de la ESC de 2023[31].

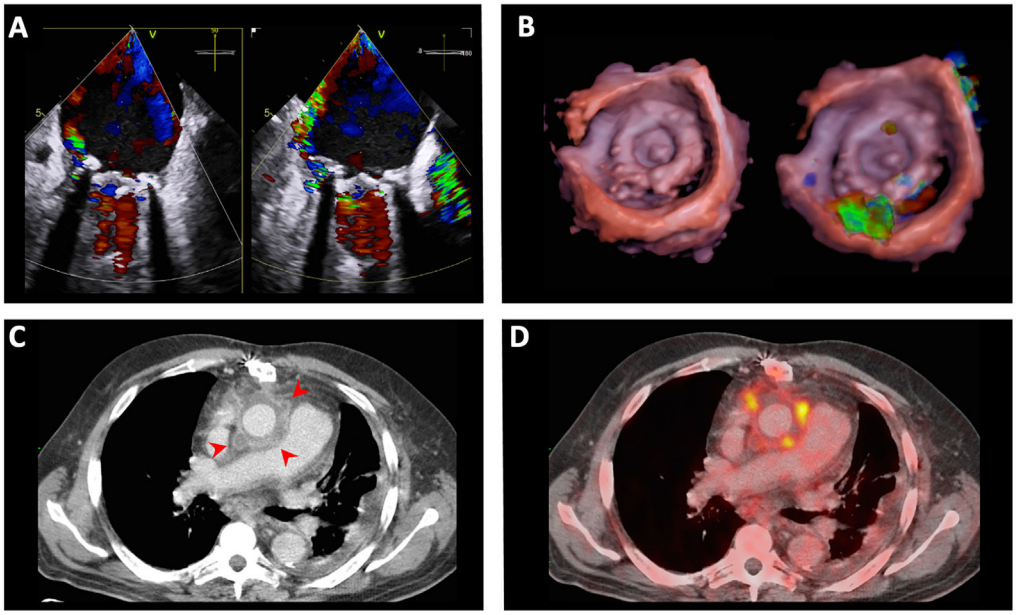

Figura 2. Utilidad de las diferentes técnicas de imagen en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa. A y B: ecocardiograma transesofágico (ETE) en paciente con endocarditis de prótesis mitral; las imágenes de ETE bidimensional convencional (A) muestran una dehiscencia protésica e insuficiencia paravalvular con Doppler color; la ETE tridimensional permite una localización más precisa de la dehiscencia y la cuantificación de la gravedad de la insuficiencia paravalvular. B y C: endocarditis protésica sobre tubo valvulado aórtico, con presencia de un absceso circunferencial, documentado mediante PET-TC. C: imagen de TC; las puntas de flecha indican la localización del absceso. D: imagen de fusión PET-TC, donde se observa intensa captación de fluorodesoxiglucosa focal a dicho nivel). PET-TC: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada.

Ecocardiografía transesofágica tridimensional

La ETE tridimensional (ETE3D), siempre en combinación con la ETE bidimensional (ETE2D) convencional, es especialmente útil para la evaluación de complicaciones perianulares (localización, tamaño, extensión), y la detección y la cuantificación de la insuficiencia periprotésica. También se ha reportado su utilidad en la detección y la localización más precisa de perforaciones valvulares[32]. Esto se debe a que permite obtener volúmenes completos que después se pueden procesar para obtener planos que no son posibles con la ETE2D. Además, puede facilitar la planificación de la cirugía en los casos necesarios, proporcionando una visión de la anatomía tal y como se observaría en el campo quirúrgico real, y mostrar con claridad la relación existente entre las complicaciones perianulares y las estructuras adyacentes[33].

En el caso de la evaluación de las vegetaciones, especialmente las de morfologías irregulares y arracimadas, la ETE3D permite cuantificar de modo más preciso su diámetro mayor y analizar con detalle su morfología, lo que podría tener consecuencias en la predicción del riesgo embólico[34].

Entre las limitaciones de la ETE3D está su menor resolución temporal y espacial, lo que puede dificultar la identificación de vegetaciones de pequeño tamaño[35]. Además, se debe tener en cuenta que esta técnica puede mostrar artefactos de tipo *drop-out* (menor potencia de la señal de ultrasonidos) que pueden semejarse a perforaciones valvulares o fugas periprotésicas. Para evitar en la medida de lo posible estos artefactos, se debe ajustar cuidadosamente la ganancia, la compresión y el suavizado de la adquisición. El uso concomitante de Doppler color es asimismo útil para establecer la presencia o ausencia de un verdadero defecto tisular[36].

En conclusión, la ETE3D es un instrumento complementario a la ETE2D para la evaluación más detallada y precisa de ciertas lesiones endocardíticas, más que para su diagnóstico inicial.

Tomografía computarizada cardiaca

Además de su uso para descartar estenosis coronarias significativas en pacientes con EI que requieren cirugía como una alternativa a la angiografía invasiva, la tomografía computarizada cardiaca (TCC) con sincronización electrocardiográfica se puede emplear en pacientes con sospecha de EI cuando la ETE no es posible o no es concluyente. Su mayor rendimiento diagnóstico está en la detección de complicaciones perianulares en la EI protésica, donde la ETE presenta limitaciones para su adecuada visualización[33]. En el caso de la EI sobre válvula nativa, su sensibilidad es menor que la de la ETE para la detección de vegetaciones pequeñas, pero tiene utilidad para el diagnóstico de perforaciones valvulares, fístulas y complicaciones perianulares y muestra excelente resolución espacial[37].

En general, la TCC tiene un mayor rendimiento diagnóstico que la ETE para la detección y visualización más precisa (extensión, localización) de abscesos y seudoaneurismas, mientras que su sensibilidad es inferior a la de la ETE para la detección de lesiones valvulares, como vegetaciones de pequeño tamaño ($<$ 4 mm) o perforaciones de los velos[36-39], así como en la evaluación de fugas periprotésicas[40].

Técnicas de medicina nuclear

La tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada y ^{18}F-flurodesoxiglucosa (PET-TC con ^{18}F-FDG) y la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) combinada con una TC de baja dosis (SPECT-TC) con leucocitos marcados son 2 técnicas de medicina nuclear recomendadas para pacientes con sospecha de EI protésica cuando la ETE no es concluyente.

La PET-TC combina la información anatómica de la TC con información metabólica que se obtiene por captación del

Tabla 1
Comparación de los nuevos criterios de Duke-ISCIVD 2023 y de los criterios de la ESC 2023 para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

Criterios de Duke-ISCVID de 2023	Criterios de la ESC de 2023
Criterios mayores	**Criterios mayores**
1. Criterios mayores microbiológicos • Hemocultivos positivos para microorganismos típicos* de EI en 2 hemocultivos separados • Hemocultivos positivos para microorganismos que ocasionalmente o rara vez causan EI en 3 o más hemocultivos separados • PCR u otra técnica de detección de ácido nucleico positiva para la detección de *Coxiella burnetii, Bartonella* o *T. whipplei* en sangre • Detección de anticuerpos IgG o IgM por inmunofluorescencia indirecta para *Bartonella henselae* o *Bartonella quintana* con un título de anticuerpos IgG > 1:800 *2. Criterios mayores de imagen* • Detección por ecocardiograma o tomografía computarizada cardiaca de vegetación, perforación valvular, aneurisma valvular, absceso, seudoaneurisma o fístula intracardiaca o aparición de nueva insuficiencia valvular o nueva dehiscencia protésica en comparación con estudios previos • Detección de actividad metabólica anormal por PET/TC con ^{18}F-FDG en válvulas nativas o prótesis valvulares injertos de aorta ascendente con evidencia de afección valvular concomitante, electrodos de dispositivos de estimulación intracardiacos u otro material protésico (más allá de los primeros 3 meses tras la cirugía) *3. Criterio mayor quirúrgico: evidencia de EI documentada durante la inspección directa en una cirugía cardiaca, en ausencia de confirmación histológica o microbiológica*	*1. Hemocultivos positivos para EI* • Microorganismos típicos de EI en 2 hemocultivos separados: *S. viridans, S. gallolyticus,* grupo HACEK, *S. aureus, E. faecalis* • Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos: – Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 h – En 3 de 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 h entre la primera y la última muestra) – Un único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpos IgG de fase I > 1:800 *2. Pruebas de imagen positivas para EI* • Hallazgo de lesiones valvulares, perivalvulares o periprotésicas y lesiones metabólicas características de EI detectada por cualquiera de las siguientes técnicas de imagen: – Ecocardiografía (ETT o ETE) – Tomografía computarizada cardiaca – PET/TC con ^{18}F-FDG – SPECT/TC con leucocitos marcados
Criterios menores	**Criterios menores**
1. Condiciones predisponentes (antecedente de EI, prótesis valvular, reparación valvular, cardiopatía congénita, valvulopatía moderada o grave, dispositivo de estimulación intracardiaco, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, uso de drogas por vía parenteral) *2. Fiebre, definida como temperatura > 38 °C* *3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): embolias e infartos arteriales o pulmonares, abscesos cerebrales o esplénicos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway, púrpura purulenta* *4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide* *5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo para microorganismo compatible con EI que no cumple un criterio mayor o hemocultivo positivo, PCR u otro tipo de prueba basada en detección de ácido nucleico de un microorganismo compatible con EI obtenido de un cuerpo estéril distinto de tejido cardiaco, prótesis cardiaca o embolia arterial, o hallazgo único de bacteria cutánea por PCR en una válvula o electrodo sin otra evidencia clínica o microbiológica* *6. Criterio de imagen: actividad metabólica anormal detectada por PET/TC en los 3 meses siguientes al implante de una prótesis valvular, un injerto de aorta ascendente (con evidencia concomitante de afección valvular), electrodos de dispositivos de estimulación intracardiacos u otro material protésico* *7. Hallazgos de la exploración física: detección en la auscultación de nuevo soplo de insuficiencia valvular o empeoramiento o cambio de un soplo preexistente (siempre que no haya disponible una ecocardiografía)*	*1. Condiciones predisponentes (enfermedad cardiaca predisponente de riesgo intermedio o alto de endocarditis o uso de drogas por vía parenteral)* *2. Fiebre, definida como temperatura > 38 °C* *3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): embolias e infartos arteriales o pulmonares y abscesos; complicaciones sépticas ostearticulares por diseminación hematógena (espondilodiscitis); aneurismas micóticos; lesiones intracraneales hemorrágicas o isquémiccas; hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway* *4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide* *5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI*

EI: endocarditis infecciosa; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; HACEK: Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella yKingella; ISCVID: *Council of the International Society of Cardiovascular Infectious Diseases*; PET/TC con ^{18}F-FDG: tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa-tomografía computarizada; SPECT/TC: tomografía computarizada por emisión monofotónica con tomografía computarizada.

* Se consideran microorganismos típicos: Staphylococcus aureus, S. lugdunensis, Enterococcus faecalis, todas las especies de estreptococos (excepto Streptococcus pneumoniae y S. pyogenes), Granulicatella y Abiotrophia spp., Gemella spp. y microorganismos del grupo HACEK. En el caso de material prótesico intracardiaco, se incluyen asimismo: estafilococos coagulasa-negativos, Corynebacterium striatum y C. jeikeium, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Cutibacterium acnes, micobacterias no tuberculosas (especialmente M. chimaerae) y Candida spp.

radiotrazador FDG en áreas de mayor actividad metabólica y tiene grandes sensibilidad y especificidad, de alrededor del 85% en la EI protésica[36,41]. Su rendimiento diagnóstico es mayor si se realiza con sincronización electrocardiográfica[41,42].

La sensibilidad y la especificidad de la SPECT-TC son de un 64-90% y un 36-100% respectivamente[43]. Tiene mayor especificidad que la PET-TC[43], pero presenta varias limitaciones, entre ellas la necesidad de manipular la sangre para la preparación radiofarmacéutica, la duración del procedimiento y su menor resolución espacial[44], por lo que en la actualidad se recomienda su uso en centros donde la PET-TC no esté disponible[10].

En pacientes con sospecha de EI sobre válvula nativa, la sensibilidad de la PET-TC es muy baja[45,46], probablemente por la menor respuesta inflamatoria y la menor presencia de complicaciones perianulares. En este contexto clínico, podría ser de utilidad para el diagnóstico de embolias o infecciones metastásicas[10,45,46], excepto en la detección de embolias cerebrales o aneurismas micóticos, debido a la captación fisiológica de FDG en el cerebro.

En el caso de dispositivos de estimulación intracardiacos, la PET-TC ha mostrado una alta sensibilidad para la detección de infección de la bolsa del generador y la porción extracardiaca de los electrodos[47], pero su sensibilidad es baja para el diagnóstico de endocarditis relacionada con los electrodos[48], y un resultado negativo no excluye una infección intracardiaca.

En el contexto de los portadores de prótesis valvulares, inicialmente se consideraba que, en pacientes con cirugía cardiaca reciente, la respuesta inflamatoria fisiológica podría alterar el rendimiento diagnóstico de la PET-TC, por lo cual las guías no recomendaban su uso en los primeros 3 meses tras una sustitución valvular. Sin embargo, se ha demostrado que este punto de corte

resultaba arbitrario y que la inflamación puede persistir transcurrido ese tiempo. Además, el patrón de captación fisiológico se puede diferenciar de un patrón infeccioso en pacientes con cirugía reciente[49,50]. Por esta razón, actualmente la guía europea publicada en 2023 ha eliminado este criterio temporal para la realización de las técnicas, y hace hincapié en la importancia de una adecuada preparación del paciente antes de la realización de la prueba[49,51], y una interpretación adecuada de los resultados que tenga en consideración el tipo y el patrón de captación (las captaciones heterogéneas o focales intensas se consideran patológicas)[52-54] y las posibles circunstancias que se asocian con fasos positivos, como los adhesivos quirúrgicos biológicos[51,55,56].

Inteligencia artificial

En los próximos años se asistirá a un uso creciente de técnicas de inteligencia artificial aplicadas al diagnóstico por la imagen. En el contexto concreto de la EI, en fecha muy reciente se ha publicado un trabajo que analiza la utilidad de un método de *machine learning* basado en imágenes de PET-TC en el diagnóstico de la EI protésica[57]. El algoritmo obtuvo un rendimiento diagnóstico similar al descrito en la literatura para la interpretación visual de las imágenes por expertos en el campo, sobre todo cuando se integró con el resto de los criterios diagnósticos de EI, y podría ser especialmente útil en centros que no dispongan de personal experto en la interpretación de la técnica. Sin embargo, se trata de un trabajo realizado en una muestra de pacientes pequeña y basado en el análisis de texturas radiómico, que se ve influido por la propia adquisición. En el futuro, es esperable que nuevos estudios en muestras de mayor tamaño evalúen la utilidad de esta y otras técnicas de inteligencia artificial en la interpretación de los hallazgos de las distintas técnicas de imagen para el diagnóstico de la EI.

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

El tratamiento de la EI se basa en 2 abordajes: el tratamiento antibiótico y la cirugía.

Tratamiento antibiótico

La principal novedad en los últimos años en este campo proviene de estudios en los que se ha cuestionado uno de los dogmas clásicos mantenido durante muchos años, que era que el tratamiento de la EI debía ser intravenoso y hospitalario durante toda su duración. Se han publicado estudios que han avalado 3 estrategias diferentes de tratamiento tras un periodo de tratamiento intravenoso hospitalario que ha conseguido la estabilización del paciente: *a)* el paso a tratamiento oral extrahospitalario; *b)* la finalización del ciclo antibiótico parenteral en el domicilio (tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso [TADE]), y *c)* el uso de antibióticos que por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden utilizarse en pauta semanal o quincenal. Las 3 estrategias persiguen reducir la fase hospitalaria de la enfermedad, lo que puede contribuir a la reducción de complicaciones, la mejora de la calidad de vida de los pacientes y la reducción de la carga económica.

En el estudio POET[58], publicado en 2019, se aleatorizó a 400 pacientes con EI estable causada por los microorganismos grampositivos más frecuentes (estafilococos, estreptococos y *Enterococcus faecalis*) a recibir el tratamiento intravenoso convencional recomendado por las guías de práctica clínica frente al tratamiento oral con combinaciones de antibióticos previamente especificadas[58]. Para ser aleatorizados, los pacientes debían llevar al menos 10 días de tratamiento intravenoso o que hubieran pasado más de 7 días desde la cirugía cardiaca y además cumplir una serie de requisitos clínicos, analíticos y ecocardiográficos estrictos para considerarse que el episodio de EI estaba bien controlado. En dicho ensayo se observó que el cambio a tratamiento oral no era inferior al tratamiento intravenoso convencional en el objetivo primario combinado del estudio compuesto por mortalidad por cualquier causa, recidiva de la bacteriemia, necesidad de cirugía no programada o nuevo evento embólico. A pesar de las limitaciones de este estudio, como la baja tasa de inclusión (finalmente solo se aleatorizó al 20% de los pacientes evaluados), la escasa representación de estafilococos negativos para coagulasa, la ausencia de episodios causados por *S. aureus* resistentes a la meticilina o las dosificaciones de antibióticos complejas o con alto riesgo de interacciones[59], este ensayo ha supuesto un cambio en el paradigma de tratamiento de la EI que ha sido incorporado a la guía europea de práctica clínica[10].

Recientemente se ha publicado el seguimiento a 5 años del estudio POET, en el cual se ha podido observar una menor mortalidad por cualquier causa en el grupo de pacientes que completaron el ciclo antibiótico oral sin diferencias en los otros 3 componentes del objetivo primario del estudio[60].

En una reciente revisión publicada en *JAMA Internal Medicine*, se demostraba que hay suficiente evidencia científica que demuestra que el paso a tratamiento oral en pacientes con EI estabilizada es igual de efectivo que el tratamiento intravenoso hospitalario prolongado[61]. Sin embargo, había dudas de la factibilidad y seguridad de llevar a cabo esta estrategia de tratamiento y se requerían estudios en vida real que lo corroboraran. Los resultados del estudio POET supusieron un cambio en la guía de práctica clínica danesa, que incorporó en sus recomendaciones la indicación de cambiar a tratamiento antibiótico oral a los pacientes estabilizados. Al poco tiempo de la publicación de esta nueva guía, se realizó un estudio multicéntrico nacional en Dinamarca que analizó si los profesionales habían seguido o no esas recomendaciones. El 55% de los pacientes con EI atendidos cumplían los criterios de inclusión y exclusión del estudio POET[62]. Los equipos médicos encargados del tratamiento de estos pacientes siguieron la estrategia de cambiar a tratamiento oral al 42,7% de los pacientes y mantener el tratamiento intravenoso convencional al 57,3%. El grupo de pacientes en los que se mantuvo el tratamiento convencional tenía más EI por *S. aureus,* más abscesos intracardiacos y más dispositivos cardiacos endocavitarios (marcapasos y desfibriladores) y requirieron cirugía con más frecuencia. A los 6 meses de seguimiento hubo una menor incidencia de mortalidad por cualquier causa y una menor estancia hospitalaria en los pacientes que cambiaron a tratamiento oral. También se observó una menor incidencia del evento primario (el mismo que el del estudio POET), aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

En febrero de 2019 se inició la inscripción de pacientes del estudio POET II, en el que se comprueba la eficacia y la seguridad de acortar la duración del tratamiento antibiótico de pacientes estables con EI izquierda en sus 3 principales etiologías (estafilococos, estreptococos y *E. faecalis*)[63]. En caso de demostrarse la hipótesis del estudio, se podrían reducir las complicaciones derivadas del ingreso hospitalario prolongado de estos pacientes (sobre todo infecciones asociadas con catéteres intravenosos), reducir los costes económicos de la enfermedad y los efectos secundarios de los antibióticos y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

La estrategia TADE, que consiste en mantener el mismo tratamiento antibiótico parenteral pero en el domicilio, ha ido ganando aceptación durante los últimos años. A este respecto hay que destacar la aportación de un estudio español del grupo GAMES

Tabla 2
Criterios de selección de los pacientes que finalizarán el tratamiento domiciliario oral o intravenoso

Diagnóstico	Endocarditis infecciosa izquierda nativa o protésica provocada por estreptococos, *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus faecalis*
Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico intravenoso correcto administrado al menos 10 días y al menos 7 días tras la cirugía cardiaca
Evolución clínica	Respuesta satisfactoria al tratamiento: ausencia de fiebre al menos 2 días, proteína C reactiva <20 mg/l o $<25\%$ del nivel más elevado y leucocitos $<10^9$/l
Ecocardiograma	Ecocardiograma transesofágico realizado en las últimas 48 h en el que se descarten abscesos u otras indicaciones de cirugía

en el que se analizaron las características y la evolución de 429 pacientes que recibieron esta estrategia de tratamiento (el 30% de los episodios de EI en no adictos a drogas por vía parenteral que sobrevivieron al episodio inicial)[64]. Aunque no fue un ensayo aleatorizado, los resultados de supervivencia al año (92,3%), reingreso hospitalario en los primeros 3 meses tras el alta (10,9%) y recidiva (1,4%) demuestran la eficacia y la seguridad de esta estrategia en pacientes seleccionados.

Los criterios de selección de pacientes candidatos a finalizar el tratamiento antibiótico por vía oral o intravenosa en su domicilio se resumen en la tabla 2.

Para terminar, hay que señalar la publicación de estudios con novedosos antibióticos de acción prolongada activos contra la mayoría de microorganismos grampositivos como la dalbavancina, que en general registran una tasa de curación clínica de entre el 90 y el 96%[65,66]. Este antibiótico, que pertenece al grupo de los lipoglucopéptidos, puede administrase semanal o quincenalmente, lo cual puede reducir la fase hospitalaria de los pacientes con EI tras la estabilización clínica.

Por lo tanto, en la práctica clínica diaria hay evidencia para poder elegir varias estrategias de tratamiento antibiótico para pacientes seleccionados con EI izquierda (figura 3). La elección dependerá de aspectos clínicos y logísticos, recursos locales, la experiencia de los equipos multidisciplinarios, etc.

Tratamiento quirúrgico

Aproximadamente el 50% de los pacientes con EI izquierda se someten a cirugía antes de finalizar el tratamiento antibiótico[67]. Recientemente se ha demostrado que los pacientes que en términos absolutos más se benefician de la cirugía cardiaca son quienes más riesgo de mortalidad tienen según una escala de riesgo desarrollada en 3 centros españoles (escala ENDOVAL), y es especialmente evidente cuando la indicación quirúrgica es la infección no controlada[68]. Una de las decisiones más complicadas que se tienen que tomar en el contexto de la endocarditis probablemente sea la elección del momento para llevar a cabo la cirugía, en parte debido a la ausencia de evidencia científica robusta en este campo. Sin duda alguna, la indicación de cirugía y del momento de llevarla a cabo deben tomarla equipos multidisciplinarios expertos en el abordaje y el tratamiento de la EI[10]. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica estaban basadas en estudios observacionales que sistemáticamente estaban sometidos a un sesgo de supervivencia (los pacientes que viven más tienen más probabilidades de someterse a una cirugía que los que mueren prematuramente). La correlación entre una mayor supervivencia y la cirugía urgente podía interpretarse erróneamente como evidencia de que la cirugía mejora el pronóstico. De hecho, cuando se publican estudios en los que se ajusta al sesgo de supervivencia, puede haber una pérdida de beneficio de la cirugía temprana[69].

En general, a la hora de elegir el momento más adecuado de la cirugía, hay que hacer un balance entre la urgencia de la indicación quirúrgica y los riesgos de complicaciones posquirúrgicas. Se han propuesto unos factores clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos cuya presencia favorece la indicación de cirugía precoz en el contexto de la EI (tabla 3).

A este respecto, Gisler et al.[70] han realizado un interesante estudio en el que evaluaron el impacto de la duración del

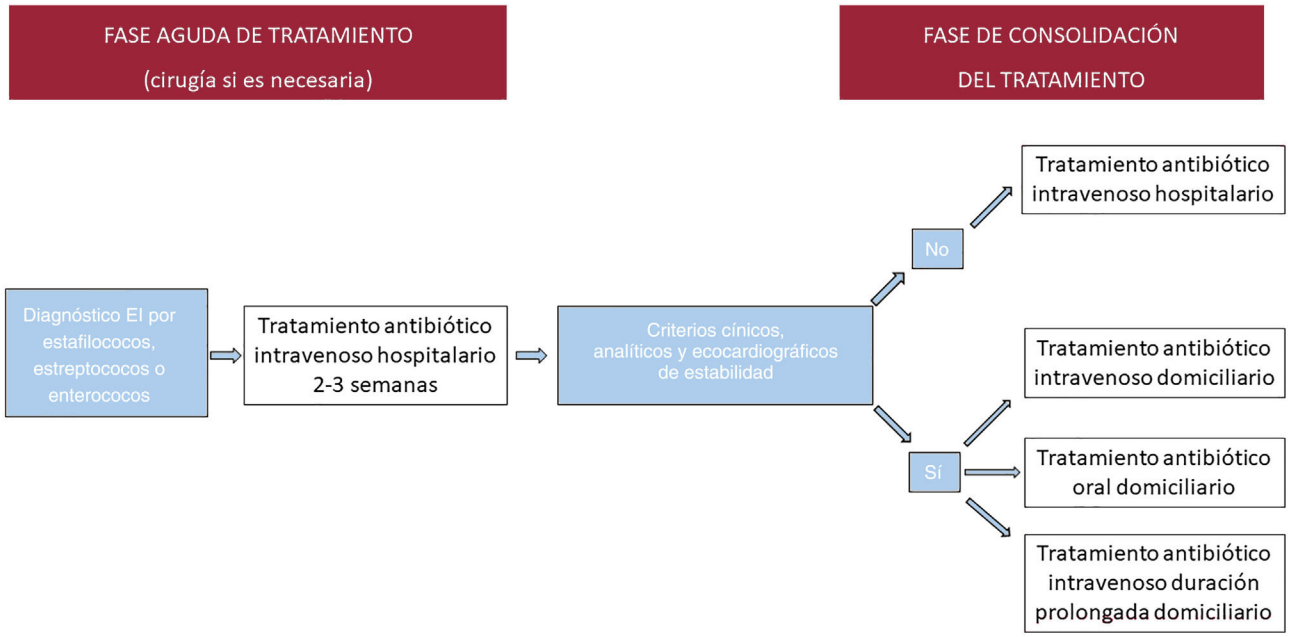

Figura 3. Posibles estrategias de tratamiento antibiótico para la mayoría de los pacientes con endocarditis infecciosa por microorganismos grampositivos.

Tabla 3
Factores que favorecen la cirugía precoz en la endocarditis izquierda

Factores clínicos	Insuficiencia cardiaca
	Eventos embólicos recurrentes
	Bloqueo auriculoventricular
Factores microbiológicos	Endocarditis fúngica
	Enterococos resistentes a la vancomicina
	Estafilococos
	Bacilos gramnegativos multirresistentes
Factores ecocardiográficos	Vegetaciones > 10 mm
	Crecimiento de las vegetaciones en tratamiento antibiótico
	Complicaciones perianulares
	Insuficiencia valvular grave
	Afección del velo anterior mitral

tratamiento antibiótico preoperatorio en la positividad del cultivo de las válvulas explantadas dependiendo del microorganismo causal[70]. Incluyeron 231 episodios de EI intervenidos (el 66% sobre válvula nativa), de los cuales el 25% de los cultivos valvulares resultaron positivos. La infección por estafilococos y enterococos se asoció con alto riesgo de cultivo valvular positivo, independientemente de la duración del tratamiento antibiótico preoperatorio. Más concretamente, el mayor impacto se produjo en los primeros días de tratamiento. Este estudio ayuda a la hora de decidir el momento de la cirugía, e indica que en la EI estafilocócica y enterocócica el objetivo de un cultivo valvular negativo no debería influir significativamente en la toma de decisiones sobre el momento de la cirugía valvular y, por lo tanto, respalda la cirugía temprana si existe una indicación urgente.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III con la beca PI22/00459 y la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León con la beca GRS 2657/A/22.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha usado inteligencia artificial en la elaboración del manuscrito

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

J. López, C. Olmos y N. Fernández-Hidalgo han contribuido a la concepción y el diseño, análisis e interpretación de los datos, a la redacción del artículo y a dar la aprobación final a la versión enviada. Además, acceden a asumir responsabilidades sobre todos los aspectos del artículo y a investigar y resolver cualquier cuestión relacionada con la exactitud y la veracidad de cualquier parte del trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

No tenemos ningún conflicto de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40:3222–3232.
2. Varela Barca L, Vidal-Bonnet L, Fariñas MC, et al. Analysis of sex differences in the clinical presentation, management and prognosis of infective endocarditis in Spain. *Heart.* 2021;107:1717–1724.
3. Zulet P, Olmos C, López J, et al. Impact of transfer to reference centres and surgical timing on the prognosis of surgically treated patients with infective endocarditis: a prospective multi-centre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29:1197.e1-1197.e7.
4. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al.Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463–473.
5. Snygg-Martin U, Giang KW, Dellborg M, et al. Cumulative Incidence of Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease: A Nationwide Case-Control Study Over Nine Decades. *Clin Infect Dis.* 2021;73:1469–1475.
6. Panagides V, Cuervo G, Llopis J, et al. Infective endocarditis after transcatheter versus aortic valve replacement. *Clin Infect Dis.* 2024;78:179–187.
7. Donal E, Tribouilloy C, Sadeghpour A, et al. Cardiac device-related infective endocarditis need for lead extraction whatever the device according to the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Eur Heart J Open.* 2023;3:oead064.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075–3128.
9. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis.* 2023;77:518–526.
10. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44:3948–4042.
11. Escolà-Vergé L, Ribera A, Ferreira-González I, et al. Strengths and limitations of patient registries in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29:587–592.
12. Calzado S, Hernández-Meneses M, Llopis J, et al. The hidden side of infective endocarditis: Diagnostic and management of 500 consecutive cases in noncardiac surgery centers (2009-2018). *Surgery.* 2023;174:602–610.
13. Noubiap JJ, Nkeck JR, Kwondom BS, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2022;10:e77–e86.
14. Sengupta SP, Prendergast B, Laroche C, et al. Socioeconomic variations determine the clinical presentation, aetiology, and outcome of infective endocarditis: a prospective cohort study from the ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022;9:85–96.
15. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain: A population-based study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2795–2804.
16. De Miguel-Yanes JM, Jimenez-Garcia R, De Miguel-Diez J, et al. Differences in Sex and the Incidence and In-hospital Mortality among People Admitted for Infective Endocarditis in Spain, 2016-2020. *J Clin Med.* 2022;11:6847.
17. Becher PM, Goßling A, Fluschnik N, et al. Temporal trends in incidence, patient characteristics, microbiology and in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a contemporary analysis of 86,469 cases between 2007 and 2019. *Clin Res Cardiol.* 2024;113:205–215.
18. Mettler SK, Alhariri H, Okoli U, et al. Gender, age, and regional disparities in the incidence and mortality trends of infective endocarditis in the United States between 1990 and 2019. *Am J Cardiol.* 2023;203:128–135.
19. Pecoraro AJK, Pienaar C, Herbst PG, et al. Causes of infective endocarditis in the Western Cape South Africa: a prospective cohort study using a set protocol for organism detection and central decision making by an endocarditis team. *BMJ Open.* 2021;11:e053169.
20. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al.Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463–473.
21. Stahl A, Østergaard L, Havers-Borgersen E, et al. Sex differences in infective endocarditis: a Danish nationwide study. *Infection.* 2024;52:503–511.
22. Vicent L, Goenaga MA, Muñoz P, et al. Infective endocarditis in children and adolescents: a different profile with clinical implications. *Pediatr Res.* 2022;92:1400–1406.
23. Forestier E, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, et al. Comprehensive geriatric assessment in older patients suffering from infective endocarditis. A prospective multicentric cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:1246–1252.
24. Pazdernik M, Iung B, Mutlu B, et al. Surgery and outcome of infective endocarditis in octogenarians: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Infection.* 2022;50:1191–1202.
25. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, et al. Health care–associated native valve endocarditis in patients with no history of injection drug use: Current importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150:586–594.
26. Heredia Campos G, Resúa Collazo A, et al. Healthcare-associated nosocomial and nosohusial infective endocarditis: are there any differences? *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:963–966.
27. Alonso-Menchén D, Bouza E, Valerio M, et al. Non-nosocomial Healthcare-associated Infective Endocarditis: A Distinct Entity? Data From the GAMES Series (2008-2021). *Open Forum Infect Dis.* 2023;10:ofad393.

28. Slouha E, Rood C, Burle VS, et al. Infective Endocarditis Following Aortic Valve Replacement: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15:e49048.
29. Montané B, Chahine J, Fiore A, et al. Diagnostic performance of contemporary transesophageal echocardiography with modern imaging for infective endocarditis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2023;13:25–37.
30. Silbiger JJ, Rashed E, Chen H, et al. Cardiac imaging for diagnosis and management of infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35:910–924.
31. Van der Vaart TW, Bossuyt PMM, Durack DT, et al. External Validation of the 2023 Duke - International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Diagnostic Criteria for Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2024;78:922–929. http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciae033.
32. Thompson KA, Shiota T, Tolstrup K, Gurudevan SV, Siegel RJ. Utility of three-dimensional transesophageal echocardiography in the diagnosis of valvular perforations. *Am J Cardiol.* 2011;107:100–102.
33. Tanis W, Teske AJ, van Herwerden LA, et al. The additional value of three-dimensional transesophageal echocardiography in complex aortic prosthetic heart valve endocarditis. *Echocardiography.* 2015;32:114–125.
34. Pérez-García CN, Olmos C, Islas F, et al. Morphological characterization of vegetation by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in infective endocarditis: Prognostic impact. *Echocardiography.* 2019;36:742–751.
35. Galzerano D, Kinsara AJ, Di Michele S, et al. Three dimensional transesophageal echocardiography: a missing link in infective endocarditis imaging? *Int J Cardiol.* 2020;36:403–413.
36. Wang TKM, Sanchez-Nadales A, Igbinomwanhia E, Cremer P, Griffin B, Xu B. Diagnosis of infective endocarditis by subtype using (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: a contemporary meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e010600.
37. Jain V, Wang TKM, Bansal A, et al. Diagnostic performance of cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography in infective endocarditis: a contemporary comparative meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2021;15:313–321.
38. Kim IC, Chang S, Hong GR, et al. Comparison of cardiac computed tomography with transesophageal echocardiography for identifying vegetation and intracardiac complications in patients with infective endocarditis in the era of 3-dimensional images. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e006986.
39. Sifaoui I, Oliver L, Tacher V, et al. Diagnostic performance of transesophageal echocardiography and cardiac computed tomography in infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:1442–1453.
40. Michałowska I, Stokłosa P, Miłkowska M, et al. The role of cardiac computed tomography in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis - A comparison with transthoracic and transesophageal echocardiography and intra-operative findings. *Eur J Radiol.* 2021;138:109637.
41. Pizzi M, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with ^{18}F-FDG-PET/CT-Angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation.* 2015;132:1113–1126.
42. Boursier C, Duval X, Bourdon A, et al. ECG-gated cardiac FDG PET acquisitions significantly improve detectability of infective endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:2691–2693.
43. Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med.* 2014;55:1980–1985.
44. Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1795–1815.
45. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, et al. Impact of systematic whole-body 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT on the management of patients suspected of infective endocarditis: the prospective multicenter tepvendo study. *Clin Infect Dis.* 2021;73:393–403.
46. Sánchez-Enrique C, Olmos C, Jiménez-Ballvé A, et al. Usefulness of ^{18}F Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis in daily practice: individualized analysis of each potential focus of infection: a prospective cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;1:1920–1922.
47. Juneau D, Golfam M, Hazra S, et al. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography imaging in the diagnosis of cardiac implantable electronic device infection: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:1–11.
48. Jerónimo A, Olmos C, Vilacosta I, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in patients with the suspicion of cardiac implantable electronic device infections. *J Nucl Cardiol.* 2022;29:594–608.
49. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, et al. Improving the diagnostic performance of 18F Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography in prosthetic heart valve endocarditis. *Circulation.* 2018;138:1412–1427.
50. Roque A, Pizzi MN, Fernandez-Hidalgo N, et al. Morpho-metabolic post-surgical patterns of non-infected prosthetic heart valves by [18F]FDG PET/CTA: "normality" is a possible diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:24–33.
51. Mathieu C, Mikail N, Benali K, et al. Characterization of (18) F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in noninfected prosthetic heart valves. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e005585.
52. Swart LE, Scholtens AM, Tanis W, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography and computed tomography angiography in prosthetic heart valve endocarditis: from guidelines to clinical practice. *Eur Heart J.* 2018;39:3739–3749.
53. Pizzi MN, Roque A, Cuellar-Calabria H, et al. (18)F-FDG-PET/CTA of prosthetic cardiac valves and valvetube grafts: infective versus inflammatory patterns. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:1224–1227.
54. García-Arribas D, Vilacosta I, Ortega-Candil A. Usefulness of positron emission tomography/computed tomography in patients with valve-tube graft infection. *Heart.* 2018;104:1447–1454.
55. Mistry NP, AlShaheen M, Leung E, Chow B, Wiefels C. Previous bioglue repair mimicking cardiac infection with (18)F-FDG PET imaging. *J Nucl Cardiol.* 2023;30:420–424.
56. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam MG, Budde RP. Confounders in FDG-PET/CT imaging of suspected prosthetic valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:1462–1465.
57. Godefroy T, Frécon G, Asquier-Khati A, et al. 18F-FDG-based radiomics and machine learning: a useful help for aortic prosthetic valve infective endocarditis diagnosis? *J Am Coll Cardiol Img.* 2023;16:951–961.
58. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med.* 2019;380:415–424.
59. Fernández-Hidalgo N, Ferreira-González I. A change in the paradigm of antibiotic management in infective endocarditis: are we ready? *Eur Heart J.* 2023;44:5107–5109.
60. Pries-Heje MM, Wiingaard C, Ihlemann N, et al. Five-year Outcomes of the Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) Trial. *N Engl J Med.* 2022;386:601–602.
61. Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, Walsh TL, Bayer AS. Evaluation of a paradigm shift from intravenous antibiotics to oral step-down therapy for the treatment of infective endocarditis: a narrative review. *JAMA Intern Med.* 2020;180:769–777.
62. Pries-Heje MM, Hjulmand JG, Lenz IT, et al. Clinical implementation of partial oral treatment in infective endocarditis: the Danish POETry study. *Eur Heart J.* 2023;44:5095–5106.
63. Østergaard L, Pries-Heje MM, Hasselbalch RB, et al. Accelerated treatment of endocarditis-The POET II trial: Rationale and design of a randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2020;227:40–46.
64. Pericàs JM, Llopis J, González-Ramallo V, et al. Outpatient parenteral antibiotic treatment for infective endocarditis: A prospective cohort study from the GAMES cohort. *Clin Infect Dis.* 2019;69:1690–1700.
65. Fazili T, Bansal E, Garner D, Gomez M, Stornelli N. Dalbavancin as sequential therapy for infective endocarditis due to gram-positive organisms: a review. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;61:106749.
66. Hidalgo-Tenorio C, Sadyrbaeva-Dolgova S, Enríquez-Gómez A, et al. EN-DALBACEN 2.0 Cohort: real-life study of dalbavancin as sequential /consolidation therapy in patients with infective endocarditis due to Gram-positive cocci. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62:106918.
67. Lung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: discrepancies between European Society of Cardiology guidelines practices. *Eur Heart J.* 2016;37:840–848.
68. Garcia Granja PE, López J, Vilacosta I, et al. Prognostic impact of cardiac surgery in left-sided infective endocarditis according to risk profile. *Heart.* 2021;107:1987–1994.
69. Mack J, Lancellotti P. Early surgery in infective endocarditis: can it be too early? *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:31–40.
70. Gisler V, Dürr S, Irincheeva I, et al. Duration of pre-operative antibiotic treatment and culture results in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:31–40.