



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

CHALLENGES AND INSIGHTS IN *Aggregatibacter aphrophilus*  
ENDOCARDITIS: A REVIEW OF LITERATURE

DESAFÍOS E IDEAS EN LA ENDOCARDITIS POR *Aggregatibacter*  
*aphrophilus*: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO

AUTORES

NATHALIE VICTORIA ZACARIAS MENDOZA

NORMA NICOLE GAMARRA VALVERDE

ASESOR

VICTOR JUSTO ROBLES VELARDE

LIMA - PERÚ

2026



## **JURADO**

Presidente: DRA. AIDA DEL CARMEN ROTTA ROTTA

Vocal: DR. CESAR EDUARDO DEL CASTILLO PERALTA

Secretario: DR. ENRIQUE OSHIRO ROMERO

Fecha de Sustentación: 14 de Enero del 2026

Calificación: Aprobado

**ASESOR DE TESIS**

**ASESOR**

**DR. VICTOR JUSTO ROBLES VELARDE**

Departamento Académico de Medicina

ORCID: 0000-0002-7610-3722

## **DEDICATORIA**

Dedicamos esta tesis a nuestros padres, maestros, doctores y amigos, quienes nos apoyaron, guiaron y confiaron en nosotras a lo largo de toda nuestra formación académica y profesional. Su acompañamiento y confianza fueron fundamentales para alcanzar este logro.

## **AGRADECIMIENTO**

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a nuestro asesor de tesis, Dr. Victor Justo Robles Velarde por su orientación, dedicación y apoyo constante durante el desarrollo de este trabajo. Sus conocimientos y observaciones críticas fueron fundamentales para la culminación de esta investigación.

Asimismo, agradecemos a la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia por brindarnos la formación académica y los recursos necesarios para la realización de esta tesis.

Finalmente, agradecemos profundamente a nuestras familias y amigos por su apoyo incondicional, comprensión y motivación permanente a lo largo de este proceso. Este logro no habría sido posible sin ellos.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Proyecto autofinanciado

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

# DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD



UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	ZACARIAS MENDOZA NATHALIE VICTORIA
2.	GAMARRA VALVERDE NORMA NICOLE

Pertenecientes al programa de la **CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA**, autores del trabajo titulado: **CHALLENGES AND INSIGHTS IN *Aggregatibacter aphrophilus* ENDOCARDITIS: A REVIEW OF LITERATURE** el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO** bajo la modalidad de **TESIS**.

En calidad de docente asesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	ROBLES VELARDE VICTOR JUSTO	MEDICINA	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **18 %**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **trn:oid:::1:3468629285**; fecha de entrega: **30-01-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 30 de enero del 2026.**

Firma del asesor  
N° DNI: 08457460  
ORCID: 0000-0002-7610-3722



## TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
II. Objetivos	2
III. Materiales y Métodos	3
IV. Resultados	5
V. Discusión	10
VI. Conclusiones	14
VII. Referencias bibliográficas	15
VIII. Tablas	19
Anexos	

## RESUMEN

**Antecedentes:** La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave asociada a una elevada mortalidad, a pesar de los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento. *Aggregatibacter aphrophilus* es un bacilo Gram-negativo perteneciente al grupo HACEK, tradicionalmente relacionado con infecciones dentales, pero también implicado en casos poco frecuentes de endocarditis infecciosa, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares. **Objetivo:** Describir las principales características clínicas, microbiológicas y diagnósticas de la endocarditis infecciosa causada por *Aggregatibacter aphrophilus* reportadas en la literatura médica. **Métodos y Materiales:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura médica disponible, analizando casos publicados de endocarditis infecciosa por *Aggregatibacter aphrophilus*, con énfasis en la presentación clínica, los factores predisponentes, los métodos diagnósticos y las consideraciones terapéuticas. **Resultados:** Los casos reportados evidencian que esta entidad ocurre con mayor frecuencia en pacientes con cardiopatías estructurales, enfermedad valvular congénita o válvulas protésicas, y se asocia comúnmente a hemocultivos inicialmente negativos, lo que puede retrasar el diagnóstico y el inicio del tratamiento adecuado. **Conclusión:** La endocarditis infecciosa por *Aggregatibacter aphrophilus* es una entidad infrecuente pero clínicamente relevante, que requiere un alto índice de sospecha, particularmente en pacientes de alto riesgo con cultivos sanguíneos negativos, y cuyo reconocimiento oportuno puede facilitar un diagnóstico temprano y un manejo adecuado.

**Palabras clave:** Endocarditis Bacteriana; Bacterias Gramnegativas; *Aggregatibacter aphrophilus* (fuente: DeCS-BIREME).

## ABSTRACT

**Background:** Infective endocarditis is a serious disease associated with high mortality despite recent advances in diagnosis and treatment. *Aggregatibacter aphrophilus* is a Gram-negative bacillus belonging to the HACEK group, traditionally associated with dental infections, but also implicated in rare cases of infective endocarditis, particularly in patients with underlying cardiovascular risk factors. **Objective:** To describe the main clinical, microbiological, and diagnostic characteristics of infective endocarditis caused by *Aggregatibacter aphrophilus* reported in the medical literature. **Methods and Materials:** A narrative review of the available medical literature was conducted, analyzing published cases of infective endocarditis caused by *Aggregatibacter aphrophilus*, with emphasis on clinical presentation, predisposing factors, diagnostic methods, and therapeutic considerations. **Results:** Reported cases indicate that this condition occurs more frequently in patients with structural heart disease, congenital valvular disease, or prosthetic heart valves, and is commonly associated with initially negative blood cultures, which may delay diagnosis and initiation of appropriate treatment. **Conclusion:** Infective endocarditis caused by *Aggregatibacter aphrophilus* is an uncommon but clinically relevant entity that requires a high index of suspicion, particularly in high-risk patients with negative blood cultures, and whose timely recognition may facilitate early diagnosis and appropriate management.

**Keywords:** Bacterial Endocarditis; Gram-negative Bacteria; *Aggregatibacter aphrophilus* (source: MeSH-NLM)

## **I. INTRODUCCIÓN**

*Aggregatibacter aphrophilus* es un miembro del grupo de organismos HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*). *A. aphrophilus* es un bacilo Gram negativo exigente, asociado con infecciones dentales, pero también se ha implicado en casos de endocarditis infecciosa (1).

La endocarditis por HACEK es una enfermedad rara, con un pronóstico excelente y un manejo sencillo si el microorganismo es identificado correctamente. Debido a la dificultad para aislar *Aggregatibacter aphrophilus*, esta bacteria rara vez se detecta en los hemocultivos (2). En este artículo, revisamos las principales características de la endocarditis por *Aggregatibacter aphrophilus* reportadas en la literatura médica.

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Describir los desafíos diagnósticos y terapéuticos, así como las características clínicas y epidemiológicas de la endocarditis infecciosa causada por *Aggregatibacter aphrophilus*, a partir de la revisión de casos reportados en la literatura médica.

### **Objetivos específicos:**

1. Identificar los principales factores de riesgo asociados a la endocarditis por *Aggregatibacter aphrophilus*.
2. Analizar las manifestaciones clínicas iniciales y las complicaciones más frecuentes.
3. Describir los métodos diagnósticos utilizados y su rendimiento en la confirmación de la infección.
4. Evaluar los tratamientos antimicrobianos y quirúrgicos aplicados, así como los resultados clínicos reportados en el seguimiento.

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura médica sobre casos de endocarditis infecciosa por *Aggregatibacter aphrophilus* (Tabla 01).

#### **Fuentes de información y estrategia de búsqueda**

Se efectuó una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed®, utilizando los términos “infective endocarditis” y “Aggregatibacter aphrophilus” del MeSH Database, combinados mediante el operador booleano AND, sin restricciones de idioma ni de año de publicación.

#### **Criterios de selección**

Se incluyeron reportes y series de casos clínicos que describieran pacientes diagnosticados con endocarditis infecciosa por *A. aphrophilus*, confirmada mediante hemocultivo positivo, cultivo valvular o secuenciación del ARN ribosomal 16S. Se excluyeron las revisiones narrativas, estudios experimentales y reportes sin información clínica suficiente.

#### **Extracción y análisis de la información**

De cada caso se recopilaron los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes cardiovasculares, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, hallazgos ecocardiográficos, métodos diagnósticos, tratamiento antimicrobiano administrado, necesidad de cirugía y desenlace clínico.

Los datos fueron analizados de manera descriptiva, y los hallazgos principales se resumieron en una tabla comparativa que detalla las características clínicas y terapéuticas de los casos reportados entre los años 2002 y 2021.

## **IV. RESULTADOS**

### **Características demográficas**

Se identificaron 91 publicaciones, de las cuales 20 cumplieron los criterios de inclusión, describiendo un total de 20 pacientes. Se revisó 20 casos (15 hombres [75%] y 5 mujeres [25%]); edad media: 46,8 años (rango: 5-74 años) de endocarditis por *Aggregatibacter aphrophilus* reportados en la literatura médica (3-22). Los datos sobre sexo, edad, características clínicas, pruebas diagnósticas, tratamiento quirúrgico y supervivencia se resumen en la Tabla 1.

### **Antecedentes y factores de riesgo**

Se ha reportado que una combinación de antecedentes médicos como válvula protésica, colocación de marcapasos, cardiopatía congénita, enfermedad valvular congénita, fiebre reumática previa, mala dentición, enfermedad crónica, consumo de drogas y perforación de la lengua ha estado presente en la mayoría de los casos. Solo seis pacientes (30%) no presentaron factores de riesgo.

De acuerdo con reportes previos, cinco pacientes (25%) habían recibido una válvula protésica. Un paciente se sometió dos veces a un reemplazo de válvula aórtica (AVR) debido a endocarditis infecciosa (IE) y al fracaso posterior de una válvula bioprotésica; un segundo paciente recibió un reemplazo bioprotésico de la válvula aórtica a los 17 años por estenosis aórtica bicúspide; un tercer paciente se sometió dos veces a AVR y a un reemplazo de la válvula mitral (MVR) a los 51 años, además presentaba antecedente de fiebre reumática a los 15 años; recibió tratamiento con un bloqueador beta (atenolol) y un antagonista de la vitamina K (acenocumarol). El

cuarto paciente se sometió a un AVR debido a estenosis aórtica bicúspide y también presentaba diabetes mellitus; y el quinto paciente tenía antecedente de fiebre reumática.

Solo un caso (5%) recibió la colocación de un marcapasos bicameral por bloqueo cardíaco completo. El 25% de los pacientes presentó valvulopatía congénita: una válvula aórtica bicúspide verdadera con aortopatía ascendente fue reportada en uno de los pacientes; mientras que el segundo paciente tenía una estenosis aórtica calcificada debido a una válvula aórtica bicúspide congénita y mala dentición. El tercer paciente tenía una perforación lingual dos meses antes del inicio de la enfermedad y antecedente de valvuloplastia aórtica a los ocho años para corrección de estenosis aórtica congénita. Además, este paciente había recibido tratamiento dental con profilaxis para endocarditis.

Entre otras condiciones reportadas, uno de los pacientes tenía estenosis aórtica calcificada debido a una válvula aórtica bicúspide congénita y mala dentición.

Tres casos (15%) presentaron cardiopatía congénita. Un paciente tenía un defecto septal ventricular perimembranoso (PMVSD); un segundo paciente recibió una prótesis valvulada tipo Contegra (CVC) debido a transposición de grandes arterias con defecto septal ventricular y estenosis pulmonar a los dos años de edad; un tercer paciente se sometió a cierre quirúrgico de un foramen oval permeable a los 9 años y recibió atención dental cinco meses antes de su ingreso. Solo un caso (5%) tenía antecedentes de consumo de nicotina y alcohol.

### **Presentación clínica**

El tiempo promedio de síntomas antes del diagnóstico fue de 10 días (rango: 5–14). Los síntomas predominantes fueron fiebre (80%), malestar general o fatiga (25%), pérdida de peso (25%) y cefalea (15%). El soplo cardíaco se detectó en el 30% de los pacientes. Las complicaciones embólicas estuvieron presentes en el 35% de los casos, siendo las neurológicas las más comunes (accidente cerebrovascular isquémico en 20%, absceso cerebral en 5%, absceso esplénico en 5% y glomerulonefritis ANCA positiva en 5%). Dos pacientes (10%) fueron hospitalizados inicialmente por insuficiencia cardíaca.

### **Diagnóstico**

En los 20 casos para los cuales se registraron datos, el promedio de hemocultivos positivos fue de 0,59 (rango: 1-8 tomados) con un tiempo de incubación promedio de 5 días (rango: 3-7 días). En 8 pacientes, los hemocultivos no evidenciaron microorganismos; sin embargo, se logró establecer un diagnóstico definitivo de endocarditis mediante PCR/secuenciación (Br-PCR) del gen del ARN ribosomal 16S en la válvula reseca o en el émbolo arterial, o mediante cultivo de la válvula durante la cirugía. En 1 caso, *Aggregatibacter aphrophilus* fue identificado en el cultivo del líquido cefalorraquídeo.

Se reportó un caso de infección del electrodo de marcapasos ventricular. En 9 pacientes (45%) no se identificó la válvula afectada.

Se realizó ecocardiografía en 19 pacientes, de los cuales 6 se sometieron a ecocardiografía transtorácica (TTE) y 4 a ecocardiografía transesofágica (TEE). En un paciente se realizaron TEE 2D, TTE 2D y TTE 3D, obteniéndose un resultado

positivo únicamente mediante TTE 3D. Ocho pacientes tuvieron tanto TTE como TEE. En cinco pacientes, las vegetaciones fueron visibles en el TEE, pero no en el TTE.

El tamaño de las vegetaciones, determinado por ecocardiografía, fue descrito solo en 8 casos. La válvula mitral estuvo comprometida en 8 de los 20 pacientes (40%), la válvula aórtica en 1 paciente (5%) y ambas válvulas en 1 paciente (5%).

### **Tratamiento**

Todos los pacientes recibieron antibióticos  $\beta$ -lactámicos, principalmente cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona). El 47,6% recibió monoterapia con cefalosporina, el 15% terapia dual con aminoglucósidos, y un caso requirió tratamiento combinado con glicopéptidos. La duración promedio del tratamiento fue de  $4,9 \pm 6$  semanas (rango: 2–8 semanas). La cirugía de reemplazo valvular se realizó en el 50% de los casos.

### **Evolución clínica**

Las complicaciones incluyeron accidente cerebrovascular isquémico en 4 pacientes (20%), glomerulonefritis en 1 paciente (5%), absceso cerebral en 1 paciente (5%) y absceso esplénico en 1 paciente (5%). Diecinueve de los veinte pacientes (95%) fueron curados; en 1 caso no se especificó el desenlace. En los casos relacionados con válvulas nativas, el reemplazo valvular fue necesario en 4 pacientes (20%); 2 (33,33%) de los 6 pacientes con afectación de la válvula protésica requirieron reemplazo valvular. De los 4 casos de endocarditis en válvula nativa, se reemplazó la válvula aórtica en 1 paciente y la válvula mitral en 3 pacientes. De los 6 casos de

endocarditis en válvula protésica, 2 (33,33%) requirieron reemplazo de la válvula aórtica.

## V. DISCUSIÓN

*Aggregatibacter aphrophilus* es un miembro del grupo de organismos HACEK. Típicamente, *Aggregatibacter aphrophilus* forma parte de la flora orofaríngea normal y se encuentra con frecuencia en la placa dental y en raspados gingivales (1). Khiarat et al. describieron el primer caso de infección valvular por *Aggregatibacter aphrophilus* en 1940 (23). *Aggregatibacter aphrophilus* es una causa poco común de endocarditis infecciosa (1-3%). La mayor incidencia de endocarditis por *A. aphrophilus* se presenta en adultos de mediana edad y afecta preferentemente a hombres (2). Se cree que este microorganismo, localizado en la orofaringe, ingresa al torrente sanguíneo durante procedimientos dentales o en el contexto de enfermedad periodontal, generalmente en pacientes con mala dentición o con trabajos dentales recientes (1).

Por lo tanto, los datos de la literatura sugieren que el microorganismo se considera generalmente de baja virulencia y que la presencia de válvulas cardíacas dañadas estructuralmente o valvulares protésicas parecen ser las condiciones predisponentes más fuertemente asociadas con la incidencia de endocarditis por *Aggregatibacter aphrophilus*. Otros grupos de riesgo incluyen aquellas personas con dispositivos de estimulación cardíaca (marcapasos), cardiopatía congénita, antecedente de fiebre reumática, mala dentición, enfermedades crónicas, abuso de drogas y quienes tienen perforación de la lengua (1).

La endocarditis por *Aggregatibacter aphrophilus* es notablemente insidiosa en su presentación clínica (8). Se ha descrito que la duración de los síntomas antes del

diagnóstico puede ser prolongada, con un promedio de 10 días, en comparación con la endocarditis causada por microorganismos tradicionales (24,25). Los síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y anorexia se reportaron en la mayoría de los casos; sin embargo, las complicaciones embólicas destacaron como la presentación clínica inicial. El compromiso neurológico embólico es el más común. Las condiciones más reportadas fueron accidentes cerebrovasculares y abscesos cerebrales; también pueden presentarse infarto esplénico u otras complicaciones embólicas extracardíacas. La válvula mitral es la más frecuentemente afectada, con una tendencia a infectar válvulas normales con mayor frecuencia que otros microorganismos (7). La presencia del factor V en su estructura es necesaria para la infección de la válvula nativa (26).

El diagnóstico es extraordinariamente desafiante (27). Sabiendo que la identificación del patógeno es clave para el éxito del tratamiento de la endocarditis por organismos HACEK, el problema es que son conocidos por generar hemocultivos negativos. Actualmente se sugiere que el estudio de PCR/secuenciación (Br-PCR) del gen del ARN ribosomal 16S supera la dificultad de aislar este microorganismo en hemocultivos. El diagnóstico de endocarditis por *Aggregatibacter aphrophilus* mediante los criterios de Duke modificados presenta limitaciones (28). El número mediano de hemocultivos tomados fue 2,1 (rango: 1-8), de los cuales el 47% fueron positivos para *Aggregatibacter aphrophilus*, con un tiempo de incubación promedio de 5 días (rango: 3-7 días). En 8 pacientes no se aislaron microorganismos en los hemocultivos, a pesar de que se tomaron muestras seriadas de más de 3 hemocultivos, separados por 24 horas y con un intervalo entre

muestras de 60 minutos. *Aggregatibacter aphrophilus* debe considerarse como un microorganismo de difícil cultivo y, por lo tanto, se clasifica dentro del grupo de “endocarditis con hemocultivos negativos” (3).

Para el diagnóstico de endocarditis, la identificación de vegetaciones sobre las válvulas cardíacas se realizó principalmente mediante ecocardiograma transesofágico (TEE). La mayoría de los pacientes que tuvieron un TEE reportaron un ecocardiograma transtorácico (TTE) inicial negativo. Normalmente, el primer examen es el TTE, pero en casos donde no se visualizan vegetaciones, el examen de segunda línea es el TEE. En nuestra revisión, identificamos vegetaciones en 13 (65%) de los 20 pacientes mediante ecocardiografía transesofágica; de los cuales 8 presentaron un TTE inicial negativo.

La American Heart Association (AHA) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan como tratamiento de primera línea el uso de cefalosporinas intravenosas de tercera o cuarta generación y fluoroquinolonas (27). De los 20 casos presentados, 17 utilizaron ceftriaxona como tratamiento central; 8 de esos casos emplearon únicamente monoterapia con una cefalosporina de tercera generación durante un promedio de 4 semanas (rango: 2-8 semanas). Ocho pacientes usaron terapia combinada donde se emplearon fluoroquinolonas en el 60%. En 10 de los 20 pacientes, la condición se resolvió luego de 6 semanas de terapia antibiótica sin necesidad de intervención quirúrgica. La duración estándar del tratamiento es de cuatro semanas para endocarditis en válvula nativa (NVE) y seis semanas para endocarditis en válvula protésica (PVE).

Los pacientes con endocarditis debida a *Aggregatibacter aphrophilus* logran la resolución de la enfermedad mediante terapia antibiótica; la cirugía de reemplazo valvular no es frecuente. La cirugía de reemplazo valvular fue necesaria en 5 pacientes (25%): se reemplazó la válvula aórtica en 2 pacientes y la válvula mitral en 3 pacientes. No se reportaron complicaciones perioperatorias.

La endocarditis secundaria a organismos HACEK, en general, tiene un pronóstico excelente, con una tasa de mortalidad significativamente menor al año en comparación con la endocarditis infecciosa causada por cocos Gram positivos (EGV) (13). La mayoría de los pacientes no reportaron complicaciones, mortalidad ni recurrencia de un nuevo episodio durante el seguimiento de un año.

Esta revisión resalta la importancia de mantener un alto índice de sospecha en pacientes sintomáticos con hemocultivo inicial negativo, especialmente en grupos de alto riesgo como aquellos con enfermedad valvular congénita o válvulas protésicas. El conocimiento de esta entidad poco frecuente puede conducir a un diagnóstico temprano y a un tratamiento adecuado.

## **VI. CONCLUSIONES**

La endocarditis por *Aggregatibacter aphrophilus* es una entidad infrecuente pero clínicamente relevante. Su identificación precoz es esencial para evitar complicaciones graves. Ante un paciente con sospecha de endocarditis y hemocultivos negativos, este microorganismo debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial, especialmente en individuos con factores de riesgo cardiovasculares o antecedentes dentales. El conocimiento de esta patología permite un diagnóstico oportuno, un tratamiento dirigido y un mejor pronóstico global.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khaledi M, Sameni F, Afkhami H, Hemmati J, Asareh Zadegan Dezfuli A, Sanae M-J, et al. Infective endocarditis by HACEK: a review. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):185. doi: 10.1186/s13019-022-01932-5.
2. Sharara SL, Tayyar R, Kanafani ZA, Kanj SS. HACEK endocarditis: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(6):539-45. doi: 10.1080/14787210.2016.1184085.
3. Ghanem H, Hagel S, Keller P, Prochnau D, Stallmach A, Pletz MW. Fieber und erniedrigte CD4-Zellzahl bei einem 22-jährigen Patienten aus Ghana [A 22-year-old patient from Ghana with fever and reduced CD4 T-cell count]. *Internist (Berl).* 2013;54(1):100-4. German. doi: 10.1007/s00108-012-3159-6.
4. Mitsui M, Kataoka A, Konno K, Kitasawa T, Yokoyama N, Shimokawa T, et al. A case of prosthetic aortic valve endocarditis... *J Echocardiogr.* 2017;15(1):46-47. doi: 10.1007/s12574-016-0311-7.
5. Wassef N, Sarkar D, Viswanathan G, Hughes GM, Salisbury T, Kuo J, de Silva R. A rare cause of culture negative bioprosthetic valve endocarditis... *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(2):ytac003. doi: 10.1093/ehjcr/ytac003. Erratum in: 2022;6(2):ytac072.
6. Liao Y, Luo CY, Ko WC, Chen PL. *Aggregatibacter aphrophilus* culture-negative endocarditis... *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(4):557-558. doi: 10.1016/j.jmii.2016.10.002.

7. Wright P, Keane C, Ricketts HC, McKay A. *Aggregatibacter aphrophilus* endocarditis... Scott Med J. 2012;57(4):247. doi: 10.1258/smj.2012.012112.
8. Hirano K, Tokui T, Inagaki M, Fujii T, Maze Y, Toyoshima H. *Aggregatibacter aphrophilus* infective endocarditis confirmed by broad-range PCR... Int J Surg Case Rep. 2017;31:150-153. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.01.041.
9. Patel SR, Patel NH, Borah A, Saltzman H. *Aggregatibacter aphrophilus* pacemaker endocarditis... BMC Res Notes. 2014;7:885. doi: 10.1186/1756-0500-7-885.
10. Al-Sakini N, Bruce C, Seitler S, Ibrahim W, Nicholas V, Loup O, et al. Back to basics... Oxf Med Case Reports. 2021;2021(6):omab043. doi: 10.1093/omcr/omab043.
11. Deleixhe B, Fripiat F, Léonard P, Withofs N, Meex C, Piérard L, et al. Endocarditis of mitral and aortic prosthetic heart valves caused by *A. aphrophilus*. Rev Med Liege. 2017;72(12):522-528. French.
12. Bagheri S, Takahashi N, Ramirez VR, Jayasekara DK. Association of shoulder abscess with *A. aphrophilus*... Cureus. 2022;14(3):e23107. doi: 10.7759/cureus.23107.
13. Wassef N, Rizkalla E, Shaukat N, Sluka M. HACEK-induced endocarditis. BMJ Case Rep. 2013;2013:bcr2012007359. doi: 10.1136/bcr-2012-007359.
14. Daoud H, Abugroun A, Olanipekun O, Garrison D. Infective endocarditis and brain abscess secondary to *A. aphrophilus*. IDCases. 2019;17:e00561. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00561.

15. Honnorat E, Seng P, Riberi A, Habib G, Stein A. Late infectious endocarditis... BMC Res Notes. 2016;9(1):416. doi: 10.1186/s13104-016-2223-z.
16. Das A, Geever DL. A teenager with prolonged fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(8):756,760. doi: 10.1097/INF.0b013e31819f1fb1.
17. Choi HN, Park KH, Park S, et al. Prosthetic Valve Endocarditis caused by HACEK organisms... *Infect Chemother*. 2017;49(4):282-285. doi: 10.3947/ic.2017.49.4.282.
18. Jung GW, Parkins MD, Church D. Pyogenic ventriculitis complicating *A. aphrophilus*... *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2009;20(3):e107-9. doi: 10.1155/2009/971735.
19. Hidalgo-García L, Hurtado-Mingo A, Olbrich P, et al. Recurrent infective endocarditis due to *A. aphrophilus*... *Klin Padiatr*. 2015;227(2):89-92. doi: 10.1055/s-0034-1398536.
20. Tien YC, Chang CC, Liu YM. *Haemophilus aphrophilus* associated spleen abscess... *J Clin Med Res*. 2012;4(3):209-11. doi: 10.4021/jocmr803w.
21. Almeda FQ, Tenorio AR, Barkatullah S, et al. Infective endocarditis due to *H. aphrophilus* treated with levofloxacin... *Am J Med*. 2002;113(8):702-4. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01220-2.
22. Akhondi H, Rahimi AR. *H. aphrophilus* endocarditis after tongue piercing. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):850-1. doi: 10.3201/eid0808.010458.
23. Khairat O. Endocarditis due to a new species of *Hæmophilus*. *J Pathol Bacteriol*. 1940;50(3):497-505. doi: 10.1002/path.1700500312.

24. Broa AL, Cruz I, Cotrim C, Diogo J. *A. aphrophilus* aortic valve IE. Infectio. 2017;21(2):126-128. doi: 10.22354/in.v21i2.656.
25. Huang ST, Lee HC, Lee NY, Liu KH, Ko WC. Clinical characteristics of invasive *H. aphrophilus* infections. J Microbiol Immunol Infect. 2005;38(4):271-6.
26. Darras-Joly C, Lortholary O, Mainardi JL, et al. *Haemophilus* endocarditis: report of 42 cases... Clin Infect Dis. 1997;24(6):1087-94. doi: 10.1086/513624.
27. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of IE... Eur Heart J. 2015;36(44):3075-3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
28. Gould FK, Denning DW, Elliot TSJ, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis... J Antimicrob Chemother. 2012;67(2):269-89. doi: 10.1093/jac/dkr450.

## VIII. TABLAS

**Tabla 1.** Principales características de los pacientes al momento del ingreso hospitalario en los 20 casos de endocarditis por *Aggregatibacter aphrophilus* reportados en la literatura médica.

Case (Reference citation)	No.	Age(y)/sex	Initial clinical presentation	Risk factors	Extra-cardiac Complications	Diagnostic test	Images		Antibiotics and duration	Surgery	Type of Valve infected	Size of Veg	Veg local ization	D ea th
							Exams	Images findings						
1 [A] 13	20	22/M	Nausea, headache and exhaustion	NA	NA	Blood culture (+)	TTE (-) TEE (+)	Veg on MV	<b>CRO</b> , 4 weeks.	No	Native	5×4 mm	MV	No
2 [B] 2016		71/M	Fever for 2 weeks.	History of 2 AVR due to IE and a subsequent faile bioprosthetic valve.	No	Blood culture (+)	2D-TEE (-), 2D-TTE (-), 3D-TTE(+)	Veg on prosthetic AV	<b>NA</b> , 2 weeks.	AVR	Biologic p.	15 mm	Prosthetic AV	No
3 [C] 2021		32/M	Pyrexia, dyspnoea and HF	History of AVR due to BAV.	No	16S rRNA gene sequencing (+), Blood culture (-), Valve culture (-)	TEE (+)	Severe AR with ARA complicated by perforation into the RV.	<b>CRO, NA.</b>	Debridement, AVR, annular reconstruction and graft replacement of the ascending aorta.	Biologic p.	No	NA	No
4 [D]		47/M	Intermit	No		16S	TEE	Veg on	CRO + VAN	MVR	Native	NA	MV	No

2017		tent fever, chills, and decreased urine output for 2 weeks. Systolic murmur IV/VI		Roth's spots	rRNA polymerase chain reaction (PCR) and sequencing, Blood culture (-)	(+)	MV	+ CIP + teicoplanin + daptomycin + ertapenem, NA.			and ring annuloplasty				o
5 [E] 2021	51/M	General malaise, vomiting, diarrhea, fever, sweats and myalgia for 2 weeks.	No	Embolic stroke and digital infarction.	16S rRNA sequencing, Blood culture (-)	TTE (+)	Moderate AR	<b>CRO, weeks.</b>	<b>6</b>	No	Native	No	No	No	No
6 [F] 2017	72/F	Persistent high fever and acute renal failure	No	Glomerulonephritis, positive PR3-ANC A, cerebral embolism and hemorrhage	br-PCR and sequencing (+), Blood culture (-)	TTE (+)	Severe MR and vegetation on MV	<b>CRO, weeks</b>	<b>4</b>	MVR	Native	1 cm	MV		No
7 [G] 2014	62/M	Fever, chills, night sweats, fatigue, and ten-pound weight loss over a	Dual-chamber pacemaker placement in 1996 for comple	No	Blood culture (+)	TEE (+)	Veg on TV and RV pacemaker lead	CRO, weeks.	<b>6</b>	Device removal and temporarily jugular venous pacing wires were	Native	TV (1.2 cm × 0.7 cm) and pacemaker	Native	and right ventricular pacemaker	No

		four-month period. Systolic murmur and JVD	te heart block with subsequent lead manipulation in 2007							placed		lead (NA)	lead.	
8 [H] 2021	25/M	Fever, myalgia and a non-productive cough.	Congenital heart disease with a true BAV and ascending aortopathy	No	Blood culture (+)	TTE (+)	ARA	CRO GEN, NA	+	Debridement and redoBe ntall operation with a mechanical AV and replacement of the RV to PA conduit	No	No	No	No
9 [I] 2017	65/F	Left hemiparesis, frontal and nasal headaches, rotational vertigo when getting up, afebrile . Grade 2/6 systolic murmur .	15 year: rheumatic fever. 51 years: 2 AVR and MVR	Cerebral embolism	Blood culture (+) 3/6	TTE (-) TEE (+) PET/CT (+)	Veg on MV, Veg on AV	CRO, weeks	6	No	Mechanical p.	6 x 5 mm	Prosthetic MV and Prosthetic AV	No
10 [J] 2022	74/M	Persistent pain in the right	No	No	Blood culture (+) 1/6	TEE (+) TTE (+)	Severe MR and veg on MV	CRO, weeks	3	No	Native	NA	MV	No

		shoulder, general weakness, chills, palpitations and lack of appetite . 98.6°F temperature.													
11 [K] 2013	61/M	Lethargy, night sweats, fever of 100°F, decreased appetite, and erratic low blood glucose without weight loss.	History of AVR due to BAV. Diabetes	Splinter hemorrhage in one finger	Blood culture (+) 7/8	TEE (+) TTE (+)	Veg on MV	CRO, weeks GEN, weeks	4 + 2	No	Protease valve	No	Anterior mitral leaflet	No	
12 [L] 2019	53/M	Confusion, fever, night sweats, chills, and an unintentional twenty-pound weight loss over the past two months.	No	No	Blood culture (-)	TEE (+) TTE (+)	Large weakly echogenic MV veg.	CRO, weeks	6	MVR with bioprosthetic valve	Native	1.5 x 1.0 cm	Posterior mitral valve	No	
13 [M] 2016	56/M	Headache, acute	9 years: closure	Cerebral abscess	Blood culture (-)	TTE (-) TEE (+)	High right left shunt	CRO, weeks + RF, 8 weeks.	8	Surgical patch removal	NA	NA	No	No	

		decrease in psychomotor function, and fever of 40°C.	of ASDs by patent foramen ovale with surgical patch.	s			confirming dehiscence of the surgical patch closure of ASDs.							
14 [N] 2018	12/F	Fatigue, weight loss, intermittent fever, chills, cough and night sweats. Pan-systolic II/VI heart murmur.	Perimembranous VSD.	No	Blood culture (+) 2/2	TTE (+)	Large irregularly bordered echogenic mass attached to the right atrial side of TV. MVR.	MEM + DO + GEN, NA.	NA	Native	3 cm x 2.5 cm	TV	NA	
15 [O] 2017	42/M	Fever and jaundice.	17 years: MVR due to rheumatic fever.	Cerebral embolism	Blood culture (+) 1/1, 16S rRNA sequencing (+)	TTE (-) TEE (+)	Thrombus and vegetation in mechanical MV.	CRO, weeks.	8	The infected mitral valve prosthesis and the left upper pulmonary vein thrombus were removed	Protease valve	NA	No	No
16 [P] 2009	42/F	Fatigue and discomfort on the left side of the chest, vomiting, and	Nicotine and alcohol abuse	Bilateral infarction of the cerebral arteries	Blood culture (-)	TEE (+)	Mobile vegetation on the noncoronary cusp of the aortic valve.	CRO + VA.	No	Native	NA	No	No	

increasing lethargy. Reduced level of consciousness and urinary incontinence. Fever of 40.2°C

17 [Q] 2015	4/F	Signs of heart failure	2 years: Congenital D-valved conduit (CVC) placement - transposition of the great arteries with VSD and PS.	No	Blood culture (-)	TTE (+)	Veg on the pulmonary side of the prosthetic valved conduit	CRO	No	Protease valve	4 × 5 mm	No	No	No
18 [R] 2012	58/M	Left flank pain followed by fever with chills for 2 weeks. Systolic murmur (Grade 3)	Congenital valvular heart disease	Spleen abscess	Blood culture (+) 2/2	TTE (+)	Severe AR and a flail Mv with severe <u>MR</u> .	CRO, weeks	2	No	Native	No	No	No
19 [S] 2002	62/M	Fever lasting 1 week	Calcific aortic stenosis	No	Blood culture (+) 2/3	TTE (+) TEE	BAV with moderate	CRO GEN, days.	+	No	Native	No	No	No

with rigors and diaphoresis. A grade 3/6 systolic crescendo-decrescendo ejection murmur and a soft 1/4 blowing diastolic murmur

s due to a congenital BAV. Poor dentition

(+) AS with mild AR.

20 [T] 2002	25/M	-	Aortic valvuloplasty at 8 years for correction of congenital AS. Previous dental work with endocarditis prophylaxis. Pierced tongue (2 months before)	No	Blood culture (+) 2/2	No	No	No	AVR	Native	No	No	No
-------------	------	---	---	----	-----------------------	----	----	----	-----	--------	----	----	----

MV: válvula mitral; AV: válvula aórtica; AR: insuficiencia aórtica; ARA: absceso de la raíz aórtica; RV: ventrículo derecho; ASDs: defectos del tabique auricular; TTE: ecocardiograma transtorácico; TEE: ecocardiograma

transesofágico; 2D-TEE: ecocardiograma transesofágico 2D; 2D-TTE: ecocardiograma transtorácico 2D; 3D-TTE: ecocardiograma transtorácico 3D; PET-CT: tomografía por emisión de positrones; TV: válvula tricúspide; MR: insuficiencia mitral; MVR: reemplazo de la válvula mitral; AVR: reemplazo de la válvula aórtica; BAV: valvuloplastia aórtica con balón; VSD: defecto del tabique ventricular; PS: estenosis pulmonar; AS: estenosis aórtica; JVD: distensión yugular venosa; HF: insuficiencia cardíaca; CRO: ceftriaxona; CIP: ciprofloxacino; VAN: vancomicina; GEN: gentamicina; FOF: fosfomicina; AMP: ampicilina; MEM: meropenem; DO: doxiciclina.