



Universidad
de La Laguna

Facultad de Medicina.

**Departamento de Obstetricia, Ginecología, Pediatría, Medicina
Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y
Parasitología**

Tesis Doctoral

**Epidemiología y pronóstico intrahospitalario de la endocarditis
infecciosa en la provincia de Santa Cruz de Tenerife.**

Sara Isabel Miranda Montero

2015

Don Antonio Cabrera León, Doctor en Medicina. Profesor titular de la Universidad de La Laguna.

Don Marcos Tomás Rodríguez Esteban, Doctor en Medicina. Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria.

Don Santiago Tomás Lubillo Montenegro, Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria.

CERTIFICAN:

Que Doña Sara Isabel Miranda Montero, Licenciada en Medicina, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación correspondiente al tema:

**Epidemiología y pronóstico intrahospitalario de la endocarditis
infecciosa en la provincia de Santa Cruz de Tenerife.**

El cual ha finalizado con el máximo aprovechamiento. El resultado de dicha investigación queda expuesto en la presente memoria a la que, una vez revisada, damos nuestra conformidad para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmamos el presente certificado:

La Laguna, a 26 de Noviembre de 2015

Antonio Cabrera León.

Director

Marcos Tomás Rodríguez Esteban.
Codirector.

Santiago Tomás Lubillo Montenegro.
Codirector.

A mi Madre
In memoriam

Índice:

Agradecimientos.....	15
Abreviaturas.....	17
Capítulo 1. Introducción.....	19
1.1. Introducción Histórica.....	21
1.2. Definición EI.....	23
1.3. Clasificación.....	23
1.4. Diagnóstico.....	25
1.4.1. Criterios clínicos	
1.4.2. Hemocultivos	
1.4.3. Serología	
1.4.4. Ecocardiograma	
1.4.5. Microbiología molecular	
1.4.6. Electrocardiograma	
1.4.7. TC-RM	
1.4.8. PET-Gammagrafia	
1.5. Epidemiología.....	36
1.6. Microbiología.....	42
1.7. Fisiopatología.....	47
1.8. Evolución y pronóstico.....	53
1.8.1. Complicación	
1.8.2. Factores de mal pronóstico	
1.8.3. Mortalidad	
1.9. Tratamiento.....	61
1.10. Justificación.....	73
Capítulo 2. Objetivos.....	75
2.1 Objetivos generales.....	77
2.2 Objetivos específicos.....	77
Capítulo 3. Material y métodos.....	79
3.1 Material y métodos.....	81
3.2 Definiciones.....	82

3.3	Estudio comparativo	85
3.4	Análisis estadístico.....	85
Capítulo 4. Resultados.....		87
4.1	Resultados generales.....	89
4.1.1.	Características generales	
4.1.2	Características microbiológicos	
4.1.3	Características anatómicas y ecocardiográficas.	
4.1.4	Cardiopatía predisponente y complicaciones valvulares.	
4.1.5	Tratamiento antibiótico.	
4.1.6	Indicación y momento de la cirugía.	
4.1.7	Complicaciones médicas y <i>exitus</i> .	
4.2	Resultados comparando ambos periodos.....	98
4.2.1	Características generales.	
4.2.2	Características microbiológicas.	
4.2.3	Tratamiento antibiótico.	
4.2.4	Cirugía Cardiaca.	
4.2.5	Evolución y mortalidad por periodos.	
4.3	Factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria.....	103
4.3.1	Análisis univariable	
4.3.2	Análisis multivariable	
4.4	Comparación con otras series publicadas.....	113
4.4.1	Incidencia de la enfermedad	
4.4.2	Características clínicas	
4.4.3	Localización y cardiopatía	
4.4.4	Comparación de los agentes etiológicos	
4.4.5	Evolución y mortalidad	
Capítulo 5. Discusión.....		117
5.1	Epidemiología de la endocarditis infecciosa	
5.2	Características clínicas	
5.3	Microbiología	
5.4	Localización de la infección	
5.5	Tratamiento médico	

- 5.6 Tratamiento quirúrgico
- 5.7 Complicaciones y éxitus
- 5.8 Predictores de mortalidad intrahospitalaria
- 5.9 Impacto de la creación del grupo de trabajo multidisciplinar

Capítulo 6. Conclusiones.....131

Bibliografía.135

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, ejemplos de nobleza, por su amor incondicional.

A mis hermanos, porque parte de quien soy es gracias a ellos.

A Marcos, por darme las dos grandes joyas de mi vida, mis hijos y porque este proyecto no hubiera sido posible sin él.

A Antonio Cabrera por recibirme puntualmente a las 8:20.

A Gemma y Natalia por su paciencia infinita.

A Patri por guiarme en el oscuro túnel de la Universidad.

Al Jefe, por tener siempre abierta las puertas de su despacho.

A mis Amigas, por y para ellas.

ABREVIATURAS:

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral.

AHA: American Heart Association.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

DAI: Desfibrilador automático implantable.

EI: Endocarditis Infecciosa.

EIAAS: Endocarditis infecciosa asociada a la asistencia sanitaria.

EIVN: Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa.

EIVP: Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica.

ESC: European Society Cardiology.

ETE: Ecocardiograma transesofágico.

ETNB: Endocarditis trombótica no bacteriana.

ETT: Ecocardiograma transtorácico.

HACEK: *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Ekinella* y *Kingella*.

HC: Hemocultivos.

HRS: Hospital Reina Sofía.

HTA: Hipertensión arterial.

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

M/Ao: Mitral/Aórtica.

MHO: Miocardiopatía hipertrófica obstructiva

MP: Marcapasos.

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

UMI: Unidad de medicina intensiva.

Capítulo 1. Introducción:

1.1: Introducción histórica.

La endocarditis infecciosa (EI) es la infección del endotelio de las válvulas cardiacas, así como del endotelio mural y del material protésico o dispositivo intracardiaco implantados. Suelen ser de causa bacteriana, con menor frecuencia fúngica y el papel de los virus es prácticamente desconocido. Aunque su incidencia es baja, no es una enfermedad rara y casi todos los médicos que atienden pacientes con cardiopatías y/o enfermedades infecciosas han estado en contacto con ella a lo largo de su vida profesional. En centros como el nuestro, puede haber en algún momento varios pacientes ingresados con diagnóstico de EI.

En una época en la que las técnicas diagnósticas y terapéuticas complejas son parte esencial del cuidado de nuestros pacientes, enfermedades como la EI suponen un desafío para el médico.

Las primeras descripciones de la enfermedad se atribuyen a un médico del Renacimiento Francés, Jean Francois Fernel, alrededor del 1500 [Fye W, y col. 1997], y los primeros apuntes escritos los atribuye Major a Lazare Rivière quien, en 1646 habría escrito en un informe de autopsia: “en el ventrículo izquierdo del corazón, se encontraron carúnculas redondeadas, parecidas a la sustancia del pulmón, la mayor de las cuales se parecía a un puñado de avellanas relleno de la abertura de la aorta” [Major R. 1945]. La primera descripción de las vegetaciones se debe a Jean Nicolas Corvisart (1755-1821), en 1806, pocos años después de la muerte de Wolfgang Amadeus Mozart en 1791, víctima con toda probabilidad de una endocarditis subaguda complicada con embolias cerebrales [Werner A. 1996]. En 1885, Sir William Osler en sus “Gulstonian Lectures” presenta por primera vez, de forma global, el concepto de “endocarditis maligna”, resaltando ya entonces las especiales dificultades para su diagnóstico [Osler W. 1885]. El término histórico de “endocarditis bacteriana” se sustituyó posteriormente por el de “endocarditis infecciosa”. Esta nueva nomenclatura se debe a Thayer y fue generalizada por Lerner y Weinstein [Thayer W. y col. 1926, Lerner P. y col. 1966], considerando que la infección se puede deber a hongos y no sólo a bacterias, esta terminología es la empleada en la actualidad.

Tras los antibióticos, el siguiente gran avance en el tratamiento de la endocarditis infecciosa fue la cirugía de recambio valvular, lo cual constituyó una esencial contribución a la mejora de la supervivencia en pacientes seleccionados. Fue Hufnagel

en la década de los 50 quien implantó la primera válvula artificial para el tratamiento de la insuficiencia aórtica, comenzando así una nueva época para la Cardiología. Con la introducción de las prótesis valvulares para el tratamiento de esta enfermedad, aparecieron nuevas patologías, entre ellas la infección de las mismas. En torno al 25-50% de los casos durante el proceso agudo requieren cirugía y entre el 20-40% durante la fase de convalecencia; a pesar de ello no está claro cuando es el momento óptimo, puesto que es una técnica compleja de alto riesgo [Jault F, y col. 1997; Castillo JC, y col. 2000; Wang A, y col. 2007]. A pesar de ello, el tratamiento quirúrgico en la EI se está extendiendo cada vez más, especialmente para tratar las complicaciones de la EI izquierda [Baddour LM, y col. 2005; Habbib G, y col. 2009], sobretodo cuando se asocia a insuficiencia cardiaca congestiva [Prendergast BD, y col. 2010], sin embargo, las indicaciones para prevenir el embolismo séptico aun no están claras [Morrelion P, y col. 2004].

Con respecto al papel del ecocardiograma, no fue hasta la década de los 70 cuando se logró detectar la vegetación fuera de la cirugía o necropsia, debiéndose las primeras imágenes en modo M a Dillon y col. en 1973 [Dillon J y col. 1973]. Progresivamente la tecnología fue avanzando hasta alcanzarse una clara ventaja de la ETE sobre las ETT en el diagnóstico de la EI, presentando una mayor sensibilidad y especificidad; lo que permitió discernir estructuras de hasta 1 mm de tamaño, como es el caso de las vegetaciones, perforaciones valvulares y abscesos menores de 5 mm. Es también el mejor método para evaluar las prótesis valvulares cardíacas. [Frazin L, y col. 1976; Shapiro S, y col. 1991]. Desde entonces se considera una herramienta indispensable para el diagnóstico y tratamiento; motivo que llevó a Durack y cols en 1994 a la revisión de los criterios diagnósticos de la enfermedad, incluyendo los hallazgos ecocardiográficos en los mismos [Durack DT y col. 1994].

El aumento tanto de las opciones diagnósticas como terapéuticas hacen que cada vez más los pacientes (incluidos los de edad avanzada o comorbilidad elevada) sean sometidos a procedimientos invasivos que constituyen la puerta de entrada de agentes patógenos, con perfiles microbiológicos específicos que disminuyan las posibilidades de un tratamiento eficaz. La evaluación de estos enfermos requiere un exquisito sentido clínico y un conocimiento de áreas médicas diferentes, por este motivo es importante la

presencia de equipos multidisciplinares [Pierc D. y col 2012], que incluyan también la unidades de medicina intensiva.

1.2: Definición EI.

El término endocarditis infecciosa no sólo define la invasión del endocardio valvular o mural por microorganismos, sino también las que recubre los cortocircuitos arteriovenosos y las que afectan al material protésico o dispositivos intracardiaco; principalmente por bacterias, pero también por hongos. Los datos disponibles hasta ahora indican que el papel de los virus es desconocido. No se trata de una enfermedad única sino de un grupo de infecciones con el rasgo común de que las lesiones afectan al endocardio y dan lugar a la formación de vegetaciones fibrinoplaquetarias habitadas por microorganismos.

Cuando la infección afecta a tejidos naturales, no instrumentados por la mano del hombre, hablamos de endocarditis sobre tejido natural o sobre válvula nativa.

1.3: Clasificación.

- **EI sobre válvula nativa**
- **EI protésica:** En cuanto a su clasificación existe cierta controversia con respecto al tiempo transcurrido desde la implantación de la válvula. Algunos autores consideran temprana la que se desarrolla en menos de 60 días, después del reemplazo, otros en menos de 6 meses y algunos en menos de un año [Rivas P, y col. 2005]. Pero si aplicamos la clasificación que establecen las guías europeas publicadas en 2015, las definiremos como:
 - **Precoz:** Aquellas en las que el episodio de EI ocurrió en los 12 meses siguientes a la implantación de una prótesis valvular.
 - **Tardía:** Los casos diagnosticados tras los 12 meses posterior a la cirugía se consideran EI protésica tardía.
- **Según localización:**
 - .- EI sobre válvula nativa izquierda.

- .- EI sobre válvula protésica izquierda.
 - .- EI derecha.
 - .- EI relacionada con dispositivos: válvula protésica, marcapasos, desfibrilador implantable, guías quirúrgicas.
- **Según tipo de adquisición:**
- .- *El asociada a la asistencia sanitaria* [Evelyn E, y col. 2007; Ivert TSA, y col. 1984; Acar J, y col. 1995]: Son aquellas que se adquieren como consecuencia de un contacto estrecho con el sistema sanitario y a su vez se pueden clasificar en:
 - ❖ EI nosocomial: Es aquella cuyos signos y síntomas aparecen en las 48-72 horas posteriores al ingreso hospitalario.
 - ❖ EI NO nosocomiales:
 - Cuando se ha recibido cuidados de enfermería, medicación intravenosa, quimioterapia intravenosa o hemodiálisis 30 días antes del inicio de la clínica.
 - Cuando se ha estado ingresado en un hospital de agudos 90 días antes del inicio de los síntomas
 - Se reside en un centro sociosanitario.
 - .- *El Adquirida en la comunidad*: La que los signos y síntomas aparecen en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario y que no cumplen criterios de EIAAS.
 - .- *El en los Adictos a drogas por vía parenteral*.
- **Activa:**
- EI con fiebre persistente o cultivo positivos.
 - Cuando se encuentra en la cirugía morfología inflamatoria activa.
 - Pacientes que continúan recibiendo tratamiento antibiótico.
 - Evidencia en la histopatología de EI activa.
- **Recurrente:**
- Recaída: Cuando se repite el episodio de EI por el mismo germen en menos de 6 meses tras el inicio del episodio de EI.
 - Reinfeción:
 - ◆ Cuando se produce un proceso de EI por otro germen diferente.

- ◆ Cuando se repite el episodio de EI por el mismo germen más de 6 meses después del inicio del episodio de EI.

1.4: Diagnóstico.

A pesar de los avances en ecocardiografía, cultivos microbiológicos y técnicas de biología molecular (PCR), el diagnóstico de la EI, por su naturaleza y perfil epidemiológico, sigue siendo un desafío. Por este motivo, debería sospecharse en diferentes situaciones clínicas:

1. Fiebre y nuevo soplo cardiaco regurgitante.
2. Fiebre con lesión valvular preexistente y sin foco claro de infección.
3. Síndrome febril asociado a:
 - Predisposición e intervención reciente asociada a bacteriemia.
 - Evidencia de insuficiencia cardiaca congestiva.
 - Nuevo trastorno de la conducción.
 - Fenómeno vascular o inmunológico: eventos embólicos, manchas de Roth, hemorragias en astilla, lesiones de Janeway, nódulos de Osler's.
 - Clínica neurológica focal o inespecífica.
 - Abscesos periféricos de etiología desconocida (renal, esplénico, cerebral, vertebral).
 - Una historia prolongada de sudoración, pérdida de peso, anorexia o malestar general y riesgo de presentación de lesión cardiaca.
 - Cualquier evento embólico de origen desconocido.
 - Cultivos persistentemente positivos de forma inexplicada.
 - Cultivos positivos 72h después de haber retirado un catéter por bacteriemia relacionada con catéter.

No obstante, la EI es típicamente un diagnóstico sindrómico, que se determina sobre la base de múltiples hallazgos, más que por el resultado de una única prueba. Aunque parece obvio cuando el paciente presenta una bacteriemia con lesión cardiaca predisponente en ausencia de otro foco, el diagnóstico se torna difícil en el resto de pacientes, pudiendo tener un desenlace fatal cuando la presentación es atípica o coexisten otras patologías. En la vertiente opuesta se hallaría el sobrediagnóstico, ya que

produciría numerosos problemas yatrogénicos secundarios a la terapia antibiótica y a los accesos vasculares. En 1994, Durack *et al* propusieron un nuevo conjunto de criterios diagnósticos que con posterioridad pasaron a llamarse criterios de Duke e incluían la predisposición del paciente, el germen, la bacteriemia persistente, los hallazgos ecográficos y datos clínicos. Estos criterios fueron validados por diversos autores en diferentes estudios con un amplio espectro de pacientes que incluían: niños, adultos y ancianos; portadores de válvulas protésicas, ADVP, institucionalizados, pacientes ingresados y pacientes tratados fuera de los Estados Unidos. En base a esto, los diagnósticos podían ser: definitivos, posibles o rechazado.

Aunque la sensibilidad, en numerosos estudios es mayor del 80% [Bayer AS. 1994; Hoen B, y col. 1995; Arguello EA, y col. 1995; Kanavos K, y col. 1995, Del Pont JM, y col. 1995; Cecci E, y col. 1997; Sekeres MA, y col. 1997; Bayer AS. 1996], la especificidad es alta [Hoen, y col. 1996] y el valor predictivo negativo también [Dodds GA, y col. 1996], los criterios de Duke tienen deficiencias; siendo la principal crítica el número excesivo de pacientes clasificados como “posibles”. También presenta problemas con el riesgo relativo de EI; en caso de bacteriemia por *S. aureus* [Fowler VG, y col. 1997; Fowler VG y col. 1999] se consideraba un criterio mayor sólo cuando era de adquisición comunitaria y en ausencia de un foco primario; por otro lado, la pobre sensibilidad diagnóstica en caso de sospecha de EI por Fiebre Q [Fournier PE, y col. 1996] y el papel relativo de la ETE parecen no haberse resuelto [Lengyel M. 1997; Cecchi E, y col. 1997; Linder JR, y col. 1996].

Finalmente, existían problemas con que sólo se consideraba EI rechazada cuando: 1) Existe otro diagnóstico firme alternativo al de EI, 2) Resolución de la infección en los 4 días del inicio de los antibióticos y 3) Ausencia de lesiones en la cirugía o en la autopsia con menos de 4 días de tratamiento antibiótico.

Por este motivo y dado que queda un amplio número de pacientes etiquetados de EI posible Li JS. y col. en el año 2000 proponen, tras diversos estudios [Nettles RE y col. 1997; Li JS, y col. 2000], la modificación de algunos criterios mayores; como incluir en ellos el cultivo positivo para *S. aureus* (independientemente de si es de origen nosocomial o no) o *Coxiella burnetti* o título de anticuerpos de IgG>1:800; se recomienda ETE en los pacientes con prótesis valvular con EI posible o absceso

paravalvular y ETT de primera elección en el resto de pacientes. Con respecto a los criterios menores, eliminarían los criterios menores ecocardiográficos e incluyen en el diagnóstico de EI posible la presencia de 1 criterio mayor más un criterio menor, o 3 criterios menores. Para concluir, hay que recordar que los criterios de Duke fueron creados inicialmente para facilitar la investigación epidemiológica y clínica, y que los investigadores pudieran comparar y contrastar las características clínicas y la evolución de las diferentes series de pacientes. Extender estos criterios a la práctica clínica hace más difícil el diagnóstico debido a que la EI es una enfermedad heterogénea con presentaciones altamente variables y la utilización de criterios por sí solo nunca será suficiente.

Los cambios que se suman a la sensibilidad a menudo lo hacen a expensas de la especificidad y viceversa. Como resultado, el juicio clínico sigue siendo un ingrediente fundamental en la evaluación de pacientes con sospecha de EI. Sin embargo, creemos que las modificaciones de los criterios de Duke que se proponen ayudarán a los investigadores que deseen estudiar las características clínicas y epidemiológicas de la EI y servir como una guía para los médicos que luchan con diagnósticos difíciles. En el futuro, como los avances en los métodos de imagen cardíaca y microbiológicos evolucionan, es probable que otras modificaciones de los criterios de Duke sean necesarias.

La adición de nuevos criterios requerirá una rigurosa evaluación prospectiva para mejorar la sensibilidad diagnóstica sin comprometer la especificidad [Li JS, y col. 2000].

1.4.1: Criterios clínicos.

Tabla 1.1: Criterios mayores y menores modificados de la clasificación de Duke para el diagnóstico de EI.

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<p>1. Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa:</p> <p>i.- Microorganismos típicos de EI en dos hemocultivos (HC) separados y en ausencia de otro foco:</p> <p style="padding-left: 40px;">S. aureus o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario.</p> <p style="padding-left: 40px;">S. viridans</p> <p style="padding-left: 40px;">S. bovis</p> <p style="padding-left: 40px;">HACEK</p> <p>ii.-HC persistentemente positivos por microorganismos típicos de EI:</p> <p style="padding-left: 40px;">Al menos 2 HC positivos con más de 12h de separación</p> <p style="padding-left: 40px;">3 de 3 HC o la mayoría de cuatro o más HC separados siempre que entre el primero y el último haya al menos una hora.</p> <p>iii.-Un único HC positivo para C. Burnettii o título de anticuerpos IgG antifase $\geq 1:800$</p>	<p>1. Predisposición: Una cardiopatía predisponente o ser adicto a drogas por vía parenteral.</p> <p>2. Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>3. Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.</p> <p>4. Fenómenos inmunitarios (glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide).</p> <p>5. Evidencia microbiológica (HC positivos que no cumplen los criterios mayores, excluyendo un solo HC con estafilococos coagulasa negativos y microorganismos no asociados con endocarditis infecciosa) o evidencia serológica de infección por un microorganismos que produce EI.</p>
<p>2. Evidencia de afectación endocárdica:</p> <p>a) Ecocardiografía positiva (ETE recomendado en pacientes con válvula protésica, complicaciones perianulares y en pacientes con criterios de endocarditis posible o definitiva; ETT como primera prueba en otros pacientes):</p> <p>i.-Vegetación en la válvula, en las estructuras adyacentes o en el choque del chorro de regurgitación valvular.</p> <p>ii.-Donde haya material implantado en ausencia de otra explicación anatómica.</p> <p>iii.-Absceso.</p> <p>iv.-Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica.</p> <p>b)Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente)</p>	

Tabla 1.2: Definición de EI de acuerdo con los criterios modificados de Duke.

Definitiva	Criterios anatomopatológicos	Demostración del microorganismo	HC o histología de la vegetación, o de una vegetación que ha embolizado o un absceso intracardiaco
		Lesiones patológicas	Vegetación o absceso intracardiaco confirmado en el examen histológico donde se observa una endocarditis activa
	Criterios clínicos	-Dos criterios mayores -Un criterio mayor y tres menores -Cinco criterios menores	
Posible		-Un criterio mayor y un criterio menor. -Tres criterios menores	
Rechazada	1.-Diagnóstico alternativo y firme que explique las manifestaciones. 2.-Remisión sostenida de las manifestaciones de la endocarditis con un tratamiento antibiótico durante 4 días o menos. 3.-Ausencia de lesiones de EI en la cirugía o autopsia después de un tratamiento durante 4 días o menos.		

1.4.2: Hemocultivo.

Los hemocultivos siguen siendo la piedra angular del diagnóstico, puesto que proporciona bacterias vivas para la realización de antibiograma y poder explicar un tratamiento antibiótico apropiado. En la EI, la bacteriemia es casi constante, lo que tiene dos connotaciones: 1) no retrasar la muestra en espera de un pico febril, 2) prácticamente todos los hemocultivos (HC) o la mayor parte de ellos son positivos, por consiguiente, un único HC positivo debería tratarse con cautela.

La sensibilidad de los HC se ve afectada principalmente por el tratamiento antibiótico previo. Por todo lo anteriormente expuesto, se recomienda extraer al menos 2-3 HC con 30 minutos de diferencia, para incubar en medio aerobio y anaerobio, antes de comenzar el tratamiento antibiótico, a través de punciones venosas periféricas diferentes. Hay que evitar las muestras de catéteres venosos centrales por el alto riesgo de contaminantes. La cantidad a extraer debe ser al menos de 10 ml por frasco y el periodo de incubación es

de 5 días, prolongándose hasta 14 días para microorganismos exigentes y pacientes con prótesis valvular o sospecha de EI con cultivos iniciales negativos.

1.4.3: Serología.

La EI con HC negativo ocurre en un 2.5-31% de los casos, retrasando el diagnóstico y el comienzo del tratamiento, teniendo un profundo impacto en el resultado clínico [Lamas CC, y col. 2003]. En la mayoría de las ocasiones, que los hemocultivos sean negativos se debe a que se ha administrado previamente el tratamiento antibiótico pero otras veces se debe a que la infección está producida por gérmenes exigentes o de crecimiento lento. Por este motivo, en el diagnóstico de la EI también se dispone del estudio serológico y debe ser usado en base a la historia clínica del paciente y de la exposición a posibles factores de riesgo [Raoult D, y col. 1996; Brouqui P, y col. 2001; Houpijian P, y col. 2003; Watkin RW, y col. 2003; Houpijian P, y col. 2005].

1.4.4: Ecocardiograma.

Está más que confirmado que la ecocardiografía transtorácica (ETT) y transesofágica (ETE) son ubicuas y fundamentales para el diagnóstico, el manejo y seguimiento de la EI [Sachdev M, y col. 2002].

La superioridad de la sensibilidad de la ETE sobre la ETT, para la detección de vegetaciones, está ya claramente demostrada [Lowry RW, y col. 1994; Taams MA, y col. 1990; Krivokapich J, y col. 1996; Shively BK, y col. 1991]; especialmente, cuando se trata de pacientes con prótesis valvular [Lengyl M. 1997]. Lindner et al concluyen que la ETE deber ser reservada para pacientes con prótesis valvular y en aquellos en los que la ETT presenta una mala ventana ecográfica o indican un probabilidad intermedia de EI [Lindner JR, y col. 1996].

La ETE mejora la utilidad de los criterios de Duke, principalmente en pacientes con EI posible con ETT negativa y en aquellos que presentan una probabilidad pretest de EI intermedia. Es importante destacar que la ETE detecta la presencia de EI en el 19% de los pacientes con ETT negativa y del 21% en pacientes con ETT indeterminada [Fowler VG, y col. 1997]. Por eso Li JS *et al* abogan porque la ETE sea la prueba diagnóstica de elección en los pacientes con EI posible, en aquellos con sospecha de EI complicada (por ejemplo abscesos paravalvulares) y en los que sean portadores de prótesis valvular.

La sensibilidad del ecocardiograma transesofágico para detectar vegetaciones fluctúa entre el 87 y el 100%, y la especificidad entre el 91 y el 100%. Para la detección de abscesos, la sensibilidad es del 80- 87%. Es importante destacar que el valor predictivo negativo del ecocardiograma transesofágico es del 98%. El examen tiene limitaciones cuando la infección es muy inicial, cuando han embolizado las vegetaciones o cuando existen lesiones valvulares previas, reumáticas o degenerativas que, en ocasiones, hacen imposible identificarlas, así como en el estudio de las válvulas protésicas en que se agregan artefactos producidos por el material protésico y la atenuación.

El ecocardiograma ha de realizarse tan pronto como se sospeche la infección y de forma sistemática cuando el paciente tenga una bacteriemia por *S. aureus*, por la frecuencia de EI y la virulencia del mismo. Las recomendaciones publicadas por las sociedades americanas y europeas son similares, aunque las americanas recomiendan la realización directa de ETE en caso de bacteriemia por *S. aureus* o funguemia [Douglas PS, y col. 2007].

Los objetivos del estudio ecocardiográfico en la EI son:

- Identificación y caracterización de las vegetaciones valvulares.
- Análisis de la afectación valvular, en cuanto a insuficiencia y su severidad.
- Análisis de la anatomía valvular subyacente: Identificación de lesiones preexistentes.
- Impacto hemodinámico y funcional sobre el resto de estructuras cardíacas.
- Detección de complicaciones perianulares.

En general, se asume que en situaciones de baja probabilidad de enfermedad se podría prescindir del ecocardiograma sin pérdida de precisión diagnóstica hasta en un 53% de los casos [Kuruppu J, y col. 2002]. Cuando la probabilidad es intermedia o alta, los estudios de coste-efectividad se decantan por el ETE [Heidenreich P, y col. 1999; Thangaroopan M, y col. 2005] así como para el control del tratamiento en pacientes con catéteres y bacteriemia por *S. aureus* [Rosen A, y col. 1999]. Por lo tanto, el parámetro

más importante a la hora de indicar el ecocardiograma debe ser la valoración clínica global del paciente.

Tabla 1.3: Sensibilidad de la ETT y ETE en la detección de vegetaciones valvulares.

<i>Autor</i>	<i>Nºpacientes</i>	<i>Sensibilidad ETT</i>	<i>Sensibilidad ETE</i>
<i>Birmingham</i>	61	30%	88%
<i>Daniel WG (1987)</i>	82	40%	94%
<i>Daniel WG (1993)</i>	33	36%	82%
<i>Erbel</i>	96	63%	100%
<i>Fowler (1999)</i>	51	29%	94%
<i>Mugge</i>	80	58%	90%
<i>Pedersen</i>	24	50%	100%
<i>Roudaut</i>	101	73%	93%
<i>Shapiro (1994)</i>	64	60%	85%
<i>Shively</i>	62	44%	94%
<i>Taams</i>	33	28%	85%

* ETT: Ecocardiograma transtorácico.**ETE: Ecocardiograma transesofágico

Tabla 1.4: Se considera indicación de ETT la alta sospecha de EI con:

HC positivos
Nuevo soplo
Seguimiento en pacientes con gérmenes virulentos
Lesión hemodinámica valvular grave
Participación de la aorta
Persistencia de bacteriemia
Cambio de la situación clínica
Deterioro sintomático

La ETT debe ser de elección en la mayoría de los pacientes, excepto en aquellos con válvulas protésicas y bacteriemias por *S. aureus*. La detección de las vegetaciones en las cavidades derechas es más fácil de diagnosticar con la ETT debido a la proximidad con la pared torácica.

Tabla 1.5: Indicación de ETE:

Imágenes de ETT de la mala calidad
ETT negativo y sospecha clínica alta
En pacientes portadores de válvulas protésicas o de dispositivos intracardiacos
Repetir a los 5-7 días si inicialmente fue negativa y la sospecha sigue siendo alta
Sospecha de endocarditis protésica
Antes de la cirugía
En la mayoría de los pacientes adultos con posible EI, aunque la ETT sea positiva, especialmente para el diagnóstico de abscesos y medición del tamaño de la vegetación

La obesidad, la enfermedad pulmonar y las deformidades en la pared torácica pueden interferir con la calidad de la imagen. La realización de una ETE mejora la sensibilidad de los criterios de Duke en el diagnóstico definitivo de EI, siempre que la sospecha sea alta, aunque pueden existir falsos positivos resultantes de la embolización del material infectado [Sochowski, y col. 1993].

Tabla 1.6: Seguimiento ETT y ETE:

Ante una nueva complicación: nuevo soplo, embolia, fiebre persistente, absceso, bloqueo AV, insuficiencia cardiaca.
Para detectar complicaciones asintomáticas y supervisar el tamaño de la vegetación.
En todos los casos que requieran cirugía
Al menos ETT tras finalizar el tratamiento antibiótico para la evaluación de la morfología y función cardiaca

1.4.5: Microbiología molecular.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los genes que codifican el 16S ARNr (bacterias), llamada en este caso PCR universal o el 18S ARNr (hongos) permite la detección fiable de los organismos exigentes y de los agentes no cultivables [Millar BC, y col. 2004]. La técnica se ha validado utilizando tejido de pacientes que se sometían a cirugía [Breitkopf C, y col. 2005].

Es extremadamente sensible aunque presenta limitaciones, como la falta de la aplicación fiable en todas las muestras sanguíneas, el riesgo de contaminación, los falsos negativos a causa de la presencia de los inhibidores de la PCR en las muestras clínicas,

incapacidad para proporcionar información sobre la sensibilidad bacteriana a los agentes antimicrobiológicos y la positividad persistente a pesar de la recuperación clínica.

Una PCR positiva en el momento del reconocimiento patológico de la válvula extirpada no es sinónimo de fracaso, a menos que los cultivos valvulares sean positivos, ya que pueden persistir positivos durante meses después de la eliminación eficaz de la infección. Es por este motivo que se desaconseja para el seguimiento del tratamiento de la enfermedad [Branger S, y col. 2003; Rovey C, y col. 2005].

Es de resaltar que la concordancia entre el resultado del hemocultivo positivo y el de la PCR universal es casi absoluta y aunque se ha propuesto como criterio diagnóstico más importante para la EI, no parece probable que la técnica desbanque a los HC como principal herramienta diagnóstica [Millar B, y col. 2001]. La PCR del tejido valvular extirpado o del material embólico debería practicarse en pacientes con HC negativos que se someten a una cirugía valvular o embolectomía.

Las pruebas basadas en PCR tienen una baja sensibilidad a menos que se realicen directamente sobre el aparato valvular.

Hay dos modalidades de PCR universal: La tradicional y la que transcurre en tiempo real; en ambos casos la sensibilidad es muy superior a la de los cultivos convencionales. Un resultado positivo precoz puede facilitar el ajuste y la adecuación del tratamiento antibiótico, lo que a su vez contribuye a evitar la progresión de la infección [Madico GE y col. 2008; Marín M, y col. 2007].

1.4.6: Electrocardiograma.

La realización de electrocardiogramas seriados es muy importante para detectar posibles trastornos de conducción, que con frecuencia pueden aparecer como complicación en la endocarditis.

1.4.7: TC-RM.

Generalmente, tanto la TC como la RM nos han servido principalmente para el diagnóstico de las complicaciones de la EI, incluyendo tanto las fístulas arteriovenosas como los abscesos de la raíz de la aorta. Las limitaciones actuales de estas técnicas se

deben a la dificultad de evaluar la válvula en movimiento, la resolución espacial y el tiempo para obtener las imágenes [Sachdev M, y col. 2002]. Un estudio reciente de TC cardiaco multicorte mostró que este examen era similar a la ETE en 37 pacientes, 29 de los cuales fueron sometidos a cirugía cardiaca, aunque en el TC no se evidenciaron las cuatro perforaciones que existían en las valvas [Feuchtner GM, y col. 2009].

Aunque la TC y la RM son útiles como estudio adjunto a la ecocardiografía en pacientes seleccionados y en centros con experiencia, estas técnicas no forman parte de la rutina de cuidados y diagnóstico en la EI. La TC también estaría indicada en la EI derecha para valorar la presencia de émbolos sépticos e infartos pulmonares; así como para evaluar a los pacientes con diagnóstico equivocado por ETE y para estudiar las complicaciones en pacientes con sospecha de extensión de la infección hacia el miocardio, pericardio o el seno coronario. Es muy sensible para detectar abscesos paravalvulares así como valorar la extensión y las consecuencias anatómicas del pseudoaneurisma y la relación existente con las estructuras adyacentes.

Las imágenes del TC son valiosas en la evaluación perioperatoria de los pacientes con EI sobre válvula aórtica para estudiar las arterias coronarias y la participación de la aorta. Sin embargo, en los pacientes con prótesis valvular es poco efectiva por el reflejo que producen las prótesis. [Aoyagi S, y col. 2000; Cianciulli TE, y col. 2005; Fagman E, y col. 2012; Feuchtner GM, y col. 2009; Kung VW, y col. 2011; Lentini S, y col. 2009; Schoepf U, y col. 2014; Vogel W, y col. 1993].

1.4.8: SPECT/TC- PET/TC:

En el momento actual SPECT/TC y el PET/TC se están convirtiendo en importantes métodos de diagnóstico para los pacientes con sospecha de EI y dificultad diagnóstica. El SPECT/TC se realiza con leucocitos marcados con oxine o ^{99m}Tc mientras que el PET/TC se hace con ^{18}F -FDG.

La principal ventaja de estas técnicas es la reducción del número de casos que se quedan como EI posible y la detección de embolismos periféricos o metástasis infecciosas. Sin embargo, una de las limitaciones fundamentales del ^{18}F -FDG PET/TC es la localización de las embolias cerebrales debido al alto recambio metabólico en la

corteza cerebral. También hay que ser cauto en la interpretación de los resultados en los pacientes que han sido intervenidos recientemente porque con la respuesta inflamatoria pueden aparecer captaciones inespecíficas.

Los leucocitos marcados del SPECT/TC son más específicos para la detección de la EI y el foco infección que el ^{18}F -FDG PET/CT, aunque son varias las desventajas: a) preparación de los leucocitos con el radiofármaco, b) duración del procedimiento y c) la resolución espacial. Por lo tanto, el principal papel del ^{18}F -FDG PET/CT será la monitorización de la respuesta antibiótica en los pacientes con EI demostrada.

1.5: Epidemiología.

La incidencia real es complicada de estimar debido tanto a las diferencias geográficas como a las diferencias metodológicas a la hora de establecer los criterios diagnósticos y describir los resultados. Es muy difícil tener una visión global y exacta de la epidemiología ya sea en España o en cualquier otro lugar del mundo debido a la escasez de estudios poblacionales publicados y porque los pocos que hay están centrados en áreas geográficas concretas.

El cambio en la epidemiología a lo largo del siglo XX hasta nuestros días es un reflejo de la propia evolución de la medicina y ha sido objeto de reflexión en todo el mundo, incluido nuestro país y nuestro hospital. Este perfil ha cambiado, principalmente en los países industrializados.

La desaparición de la fiebre reumática en Europa Occidental y Norteamérica, que podría haber hecho disminuir los casos de endocarditis infecciosa, se ha visto compensada por un aumento significativo de la cardiopatía degenerativa, y si una vez fue una enfermedad de adultos jóvenes con enfermedades valvulares, en su mayoría reumáticas, ahora afecta más a pacientes ancianos, que la desarrollan como consecuencia de procedimientos relacionados con la asistencia sanitaria, independientemente de la existencia o no de enfermedad valvular previa. [Hoen B, y col. 2002; Bayer AS. 1993; Ellis ME, y col. 1996; Watanakunakorn C. 1978].

Cuando nos detenemos en el análisis epidemiológico de la endocarditis sobre válvula nativa observamos, según diferentes series, que las características de la misma están cambiando como resultado de: 1) El descenso del abuso de drogas intravenosas, 2) La esperanza de vida más prolongada y por ello, esclerosis degenerativa de las válvulas y 3) El uso de procedimientos invasivos que incrementan el riesgo de bacteriemia.

Su incidencia varía de 3 a 10 casos por 100000 habitantes-año, destacando que la incidencia va aumentando espectacularmente con la edad, siendo el pico de incidencia de 14.5-20 episodios/100000 personas y año en pacientes entre 70-80 años de edad [Hoen B, y col. 2002]. En EE.UU y Europa occidental la incidencia de endocarditis sobre válvula nativa es de 1.7 a 6.2 casos por 100.000 personas y año [Berlin JA, y col. 1995; Hoen B, y col. 2002; Hogevis H, y col. 1995]. En Reino Unido es de 2 casos por 100000 personas y años o en Suecia de 5,9 por 100000 y año. [Hogevis H, y col. 1995]

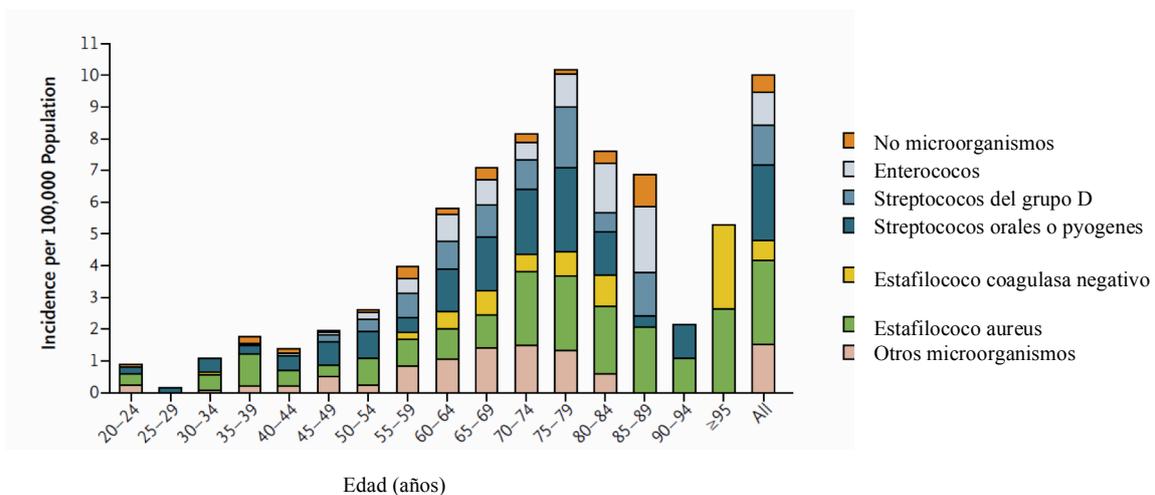
En un gran estudio de cohorte observacional publicado en 2005 se demostró que la afectación valvular más frecuente fue en un 40% la válvula mitral, seguida en un 36% la válvula aórtica y finalmente la enfermedad multivalvular. Por otra parte, la afectación derecha es rara y afecta principalmente a los usuarios de drogas por vía parenteral, portadores de DAI y MP. La válvula pulmonar es poco probable que participe en la EI.

En España, la incidencia estimada es de 500 a 2400 casos anuales, 6.4 casos por 100000 habitantes y año, ocurrió en 0.8 pacientes de cada 1000 ingresos y estuvo presente en el 3.5% de todos los pacientes con bacteriemia [Bouza E, y col. 2001]. El “*Euro Heart Survey*” sobre enfermedades valvulares arrojó una frecuencia de endocarditis infecciosa del 3,2% entre pacientes con enfermedad valvular [Tornos P, y col. 2005]. Esta incidencia es mayor en hombres que en mujeres, con una relación de $\geq 2:1$, que aumenta con la edad [Aksoy O, y col. 2007; Alonso-Valle H, y col. 2010; Kazanjian P, y col. 1993; López-Dupla M, y col. 2006; Tleyjeh IM, y col. 2007; Tornos P, y col. 2010; Sevilla T, y col. 2010].

La media de edad de los pacientes con EI ha ido incrementándose de forma gradual debido, entre otras causas, al aumento de patología valvular degenerativa, al incremento del número de recambios valvulares así como al aumento del número de exposiciones a bacteriemias nosocomiales por parte de las personas de mayor edad.

Así, la media de edad en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba ha ascendido desde 30-40 años, en la década de los 80-90, a 47-69 años; según informan las series más recientes. [Delgado Ortega M. 2006; Gálvez Acebal J, y col. 2010]. También cabe destacar que los microorganismos varían según la edad, como se refleja en el siguiente gráfico publicado en 2013 en el New England Journal Medicine.

Gráfico 1.1: Perfil microbiológico de la EI en función de la edad de los pacientes.



N Engl J Med. 2013.

El porcentaje de endocarditis sobre válvula protésica oscila desde un 7% a un 25% de los casos de endocarditis en la mayoría de los países desarrollados. En Philadelphia, por ejemplo, la frecuencia de aparición de endocarditis sobre prótesis fue del 0.94 por 100.000 pacientes /año [Berlin JA, y col. 1995] y en Francia en 2002, un estudio publicado por Bruno Hoen y colaboradores destacaron la presencia de EI sobre válvula protésica en el 16% de los pacientes reclutados.

Según distintas series, de un 7% a un 29% de todos los casos de endocarditis diagnosticadas en hospitales de tercer nivel, son EI asociada a la asistencia sanitaria. Hasta la mitad de los casos están relacionados con infección de dispositivos intravasculares [Mylonakis E, y col. 2001; Fernández Guerrero ML, y col. 1995].

En un estudio prospectivo y multicéntrico realizado en Grecia entre 2000 y 2004 se encontró un 21% de episodios nosocomiales [Gianntsioti E, y col. 2007]. Como en otras series, los pacientes con endocarditis nosocomial presentaban mayor porcentaje de comorbilidades que aquellos pacientes que habían adquirido la infección en la comunidad. El número de pacientes portadores de prótesis era superior y el 50% habían sido sometidos a algún tipo de intervención vascular. Estos episodios tienen un perfil microbiológico especial, con mayor frecuencia de casos causados por enterococos. Además, la mortalidad de este grupo es superior a la de los episodios comunitarios.

En el 2007 en Bélgica, se publicó otro estudio de cohortes prospectivo en el que la proporción de EI nosocomiales fue el 33%; se relacionó con ingresos hospitalarios previos y con procedimientos invasivos siendo los microorganismos más frecuentes el *S. aureus* y *E. faecalis* (aunque paradójicamente, en los criterios de Duke modificados la infección por enterococos es un criterio menor) [Hill EE y col. 2007].

Pese a la heterogeneidad de los estudios, todos coinciden en que la EI asociada al sistema sanitario tienen una media de edad de 5-8 años mayor, presentan más comorbilidad (diabetes mellitus, hemodiálisis, neoplasias e inmunosupresión), presentan más infección estafilocócica (60%), con una mayor proporción de *S. aureus* resistente a meticilina y enterocócicas (alrededor del 20%) y una mortalidad intrahospitalaria superior. La adquisición de la EI en relación con la atención sanitaria es factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria y después del primer año de seguimiento.

La EI asociada a la asistencia sanitaria posiblemente sea la que mantiene la incidencia [López Dupla M, y col. 2006]. En la serie de López Dupla publicada en 2006, los factores relacionados con la EI asociada a la asistencia sanitaria fueron las manipulaciones endoscópicas y catéteres venosos centrales y los gérmenes que con mayor frecuencia se aislaron fueron los *S. coagulasa* negativos y los *S. aureus*, siendo el 37.5% resistentes a meticilina.

Otro grupo específico de pacientes, más numeroso durante la década de los 80 y los 90, es el de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP). Se trata de adultos jóvenes (20 a 35 años de edad), en los que la incidencia de endocarditis infecciosa, en Estados Unidos, se sitúa entre un 1% y un 5% al año.

En los pacientes VIH no ADVP, la endocarditis es rara, con incidencia similar a los pacientes no VIH, y no parece que el VIH por sí mismo sea un factor de riesgo para endocarditis, a pesar del compromiso inmunológico que conlleva [Losa J, y col. 2003; Currie P, y col. 1995; Fernández Guerrero M, y col. 1996]. Una interesante meta-regresión ha resumido estos cambios epidemiológicos, recogiendo datos de 15 estudios publicados en 7 países, desde 1969 hasta 2000 [Tleyjeh I, y col. 2007].

Tabla 1.7: Resultados del Análisis de metarregresión de las características de las tendencias temporales de la EI*.

<i>Cambio en la proporción por décadas</i>							
Parámetros	Cultivos positivos	S. aureus	S. viridans	Prolapso válvula mitral	Válvula protésica	Enfermedad reumática cardiaca	Cirugía
Cambio global por década	0.03 (0.03 to 0.08); p=0.32	0.01 (0.04 to 0.05); p = 0.77	0.03 (0.12 to 0.05); p = 0.40	0.003 (0.07 to 0.06); p = 0.93	0.04 (0.02 to 0.11); p=0.16	0.12 (0.21 to 0.03); p=0.01	0.09 (0.03 to 0.16); p = 0.01
Cambio global ajustado al país	0.02 (0.02 to 0.07); P=0.27	0.03 (0.09 to 0.04); P=0.40	0.02 (0.07 to 0.11); P=0.65	0.04 (0.06 to 0.14); P=0.39	0.07 (0.01 to 0.16); P=0.07	0.03 (0.12 to 0.06); P=0.40	0.07 (-0.004 to 0.14); P=0.06
Dinamarca	0.83(0.72 to 0.93)	0.31(0.17 to 0.46)	0.25(0.05 to 0.45)	0.06(0.28 to 0.16)	0.08 (0.23 to 0.08)	0.09 (0.09 to 0.27)	0.08 (-0.09 to 0.24)
Francia	0.86 (0.74 to 0.98)	0.28 (0.11 to 0.46)	0.19 (0.06 to 0.43)	0.05 (0.28 to 0.19)	0.005 (0.22 to 0.23)	NA	0.22 (0.02 to 0.42)
Italia	0.68 (0.52 to 0.84)	0.18 (0.03 to 0.33)	0.07 (0.11 to 0.26)	0.02 (0.20 to 0.23)	0.18 (0.05 to 0.42)	0.43 (0.19 to 0.67)	0.29 (0.08 to 0.50)
Holanda	0.94 (0.85 to 1.03)	0.23 (0.09 to 0.33)	0.35 (0.14 to 0.55)	0.03 (0.24 to 0.17)	0.09 (0.11 to 0.29)	NA	NA
Suiza	0.84 (0.70 to 0.98)	0.40 (0.22 to 0.57)	0.28 (0.04 to 0.52)	0.01 (0.25 to 0.27)	0.03 (0.20 to 0.27)	0.24 (0.00 to 0.47)	0.04 (-0.16 to 0.24)
Reino Unido	0.85 (0.77 to 0.93)	0.20 (0.11 to 0.29)	0.43 (0.30 to 0.57)	0.05 (-0.18 to 0.28)	0.08 (-0.05 to 0.20)	0.37 (0.21 to 0.54)	0.12 (0.01 to 0.24)
Estados Unidos	0.96 (0.87 to 1.04)	0.30 (0.17 to 0.43)	0.41 (0.22 to 0.60)	0.05 (-0.13 to 0.23)	0.05 (0.09 to 0.19)	0.15 (0.04 to 0.34)	0.02 (-0.11 to 0.15)
Valor de p por países (F test)	0.01	0.20	0.02	0.70	0.16	0.05	0.06

*Los datos se presentan como cambio en proporción (95% IC). NA= datos no disponibles

En el análisis no ajustado se apreció un descenso en el número de pacientes con enfermedad reumática subyacente, aunque en el análisis ajustado por país la diferencia no alcanzó significación estadística. También se pudo detectar un incremento del número de pacientes tratados quirúrgicamente, a razón de 7% por país y década, así

como un aumento en pacientes portadores de prótesis valvular del 7% por país y década. No se encontraron modificaciones en el patrón microbiológico.

Uno de los principales cambios epidemiológicos se debe a los pacientes en hemodiálisis y que estos son un grupo emergente de riesgo para el desarrollo de EI [Christopher H. C, y col. 2002]. Parece que estos hallazgos coinciden con estudios previos que revelan el aumento del número de pacientes que reciben hemodiálisis y desarrollan EI [United States Renal Data System. USRDS 1999]. Los factores predisponentes para EI en los pacientes en hemodiálisis incluyen el deterioro inmunitario inherente a la enfermedad renal, la calcificación valvular por la alteración del metabolismo fósforo-calcio y fundamentalmente, la presencia de un acceso intravascular en continuo uso; estimándose el riesgo relativo de bacteriemia de 7.6 para los portadores de catéteres frente al 1.3 de los portadores de fístulas [Doulton T, y col. 2003].

Es difícil establecer la incidencia real de endocarditis en esta población, ya que aunque las bacteriemias relacionadas con el catéter son frecuentes, no se practican ecocardiogramas de forma sistemática y aunque se realizaran, las calcificaciones valvulares pueden hacer muy difícil interpretar las imágenes obtenidas. En 1990 se estimó en Estados Unidos que la incidencia de EI en pacientes con hemodiálisis era de 308 episodios por 100000 pacientes y año [Abbott KC, y col. 2002]. En Francia, en 1999 la incidencia se estimó en 200 episodios por 100000 personas y año [Hoen B, y col. 2002].

Aunque no se disponen de datos de la incidencia de la endocarditis en los pacientes en hemodiálisis en España, en series recientes estos representan entre un 3 y 6% de los enfermos con EI [Gálvez-Acebal J, y col. 2010; Fernández-Hidalgo N, y col. 2008]. Concretamente, en la Universidad de Duke, entre los años 1993 y 1999 se objetivó un incremento en el porcentaje de pacientes con EI que estaban en tratamiento con hemodiálisis, desde un 7 hasta más de un 20%, que se asoció claramente a un aumento de las infecciones estafilocócicas. [Cabell CH, y col. 2002]. A partir de diversos estudios retrospectivos se sabe que, a pesar de que el principal factor de riesgo es la presencia de un catéter y/o fístula, la mayoría de las infecciones no se localizan en el lado derecho del corazón sino en las válvulas mitral y aórtica, y por ese orden. El *S. aureus* es el germen aislado con más frecuencia.

1.6: Microbiología.

El 70-80% de los casos de EI están causados por tres grandes grupos de bacterias, con la propiedad común de ser muy adherentes a las superficies endocárdicas y a los trombos fibrinoplaquetarios: *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus* [Sandre RM, y col. 1996; Lamas CC, y col. 2000].

Previamente la EI fue una enfermedad que afectaba frecuentemente a pacientes con una predisposición valvular, principalmente de origen reumático y como patógeno causal los estreptococos del grupo viridans. Esta forma de presentación ha ido cambiando en los países desarrollados, sugiriendo los estudios actuales que el *S. aureus* es el más común y que el prolapso de la válvula mitral es la cardiopatía predisponente [Mylonakis E, y col 2001]. Esta elevada frecuencia de endocarditis por *S. aureus* es reflejo del incremento de bacteriemias por este germen en relación con el medio hospitalario y lleva parejo un aumento en los casos por *S. aureus* resistentes a meticilina.

Tabla 1.8: Etiología de la endocarditis infecciosa en diferentes series españolas.

Microorganismo	Fernández-Hidalgo et al [2012], 2000-2011; 1 hospital (n = 438)	Nuñez Aragón et al, 2003-2010; 1 hospital (n = 212)	Gálvez-Aceval et al [2010], 1984-2006; 7 hospitales (n = 705)
<i>Estreptococos</i>	163 (37)	72 (34)	234 (33)
<i>S. viridans</i>	103 (24)	40 (19)	156 (22)
<i>S. bovis</i>	33 (8)	21 (10)	19 (3)
Otros	27 (6)	32 (15)	24 (3)
<i>Estafilococos</i>	143 (33)	74 (35)	239(34)
<i>S.aureus</i>	99 (23)	46 (22)	137 (19)
SARM	23/99 (23)	9 (4)	ND
ECN	44 (10)	28 (13)	102 (15)
<i>Enterococos</i>	59 (14)	22 (10)	78 (11)
BGN	19 (4)	7 (3)	25 (4)
Otros	30 (7)	12 (4)	20 (3)
HC negativos	24 (6)	29 (14)	71 (10)

BGN: Bacilo Gram Negativo ECN: estafilococos coagulasa negativo; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Los valores expresan n (%).

Tabla 1.9: Microbiología de la endocarditis en diferentes regiones del mundo.

Patógenos	Porcentaje total de la cohorte (n=2781)	Región(%)				p
		Norte América 10 estados (n=597)	Sur América 8 países (n=254)	Europa 22 países (n=1213)	Otros 18 países (n=717)	
<i>S. aureus</i>	31	43	17	28	32	< 0.001
<i>S. coagulasa</i> negativo	11	12	7	13	9	0.005
<i>S. viridans</i>	17	9	26	16	23	< 0.001
<i>S. bovis</i>	6	2	7	10	3	< 0.001
Otros estreptococos	6	6	6	5	6	0.86
Enterococos	10	13	8	9	10	0.05
HACEK	2	0.3	2	2	2	0.02
Hongos	2	3	1	1	1	0.002
Polimicrobiana	1	1	0.4	1	1	0.6
Cultivos negativos	10	7	20	10	9	< 0.001
Otros	4	4	5	5	4	0.61
Datos obtenidos del estudio ICE-PCS obtenido desde 2000-septiembre de 2005						
^otros: Nueva Zelanda, Australia, India, Israel, Líbano, Malasia, Singapur, Sudáfrica y Tailandia						

Otro potencial factor de este aumento se deba al envejecimiento de la población y al incremento del número de pacientes con enfermedades crónicas [Slipczuk L, y col. 2013; Durante Mangoni E, y col. 2008; Hoffman C, y col. 1996]. Cerca del 10% de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* tienen endocarditis. Tradicionalmente, las EI por estafilococos en válvula nativa se debe a SAMS y se adquiere en la comunidad; mientras que cada vez adopta mayor importancia las EIAAS, las causadas por cepas resistentes a la metilina y las relacionadas con dispositivos intravasculares [Fowler VG Jr, y col. 2005]. Los abscesos de miocardio y del anillo, las pericarditis purulentas y los émbolos sépticos son típicos de la endocarditis estafilocócica. Es decir, suelen cursar con infección metastásica, de forma fulminante y con una alta mortalidad [Thompson RL. 1982] y son las causadas por *S. aureus* un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria [Gálvez-Acebal J, y col. 2010; Chu VH, y col. 2004].

De forma paralela al aumento del *S. aureus*, también ha ido creciendo el porcentaje de *S. coagulasa* negativos, siendo el agente causal más frecuente de EI sobre válvula protésica precoz. Más del 80% son resistentes a metilina y al resto de los betalactámicos [Karchmer, AW, y col. 1983]. Aunque ha surgido en los últimos años como una importante causa de endocarditis sobre válvula nativa adquirida en la comunidad, la causa fundamental de este aumento se debe al medio hospitalario, en relación con catéteres y prótesis vasculares [Chu VH, y col. 2008; Rogers KL y col. 2009; Slipczuk L, y col. 2013]. Estos, suelen tener un curso clínico agresivo, a pesar de

su sensibilidad in vitro a la mayoría de los antibióticos y entre los más frecuentes tenemos a *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis* y más recientemente a *S. lugdunensis*.

En general, las endocarditis estafilocócica suele originarse a partir de focos cutáneos, aunque en muchos casos estas infecciones son silentes y pasan completamente desapercibidas.

Tabla 1.10: Microbiología de la EIVN en ADVP y no ADVP, en EIVP y sobre dispositivos intracardiacos.

	EI sobre válvula nativa		EI sobre dispositivos intracardiacos	
	ADVP %	No ADVP %	EIVP %	MP-DAI %
<i>S. aureus</i>	68	28	23	35
<i>S. coagulasa negativos</i>	3	9	17	26
<i>S. viridans</i>	10	21	12	8
<i>S. bovis</i>	1	7	5	3
Otros Streptococcus	2	7	5	3
Enterococos	5	11	12	6
HACEK	0	2	2	1
Hongos	1	1	4	1
Polimicrobiana	3	1	1	0
Cultivos negativos	5	9	12	11
Otros	3	4	7	6

Arch Intern Med. 2013.

Los estreptococos, según las series, la zona y la época, han supuesto hasta el 40% de los agentes causantes. En un estudio andaluz publicado en 2010, en el que 69% tenían valvulopatía predisponente, concluyeron que el agente más frecuente era el *S. viridans* (22%), seguido de *S. aureus* (19%) y *Enterococcus* (11%) [Gálvez-Acebal y col. 2010]. Sin embargo, en una revisión sistemática de los últimos 50 años, se concluye que la frecuencia del *S. viridans* ha disminuido, no sólo en Norteamérica sino también en Asia y aunque en Europa parece que también desciende, no alcanza la significación estadística. Con respecto Latinoamérica y Oceanía no se observan cambios; finalmente, con respecto al continente africano no hay datos disponible para una análisis estadístico fiable [Slipczuk L, y col. 2013]. *S. viridans* (estreptococo oral), en concreto, los del grupo *milleri* o *anginosus* tienen tendencia a formar abscesos y enfermedad diseminada. Por otra parte, el *S. bovis* es menos frecuente y se asocia a patología colónica. La clínica

estreptocócica suele ser subaguda, inespecífica y más del 80% suelen tener patología cardíaca subyacente [Loza E; y col. 2001].

El porcentaje de EI por enterococos está aumentando en la última década y son más frecuentes en episodios de adquisición nosocomial, en relación con manipulación gastrointestinal y/o genitourinaria. Afecta típicamente a pacientes de edad avanzada y en aquellos con lesión valvular, diabetes mellitus, portadores de catéteres o en hemodiálisis. Este hallazgo es muy importante dada la alta prevalencia de enterococos multirresistentes [Munita JM, y col. 2012]. Suelen tener un curso subagudo y larvado, con síntomas inespecíficos.

Los bacilos Gram negativos; fundamentalmente las pseudomonas, que son gérmenes de alta virulencia y con una mortalidad elevada, son también de adquisición nosocomial y constituyen en torno al 2% de las EI, sobre todo en ADVP y en menor proporción en pacientes portadores de válvulas o dispositivos intravasculares y en cirróticos. Son frecuentes en ellas los fenómenos embólicos, las complicaciones neurológicas y los abscesos valvulares y esplénicos. Es por ello, que en este tipo de pacientes se recomienda la cirugía precoz [Gavin PJ, y col. 2003].

El grupo HACEK no es un grupo taxonómico, sino que constituye un simple grupo mnemotécnico (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*). Son cocobacilos Gram negativos y suelen ser miembros de la orofaringe y vía respiratoria alta, producen una EI subaguda tanto de válvulas nativas como de protésicas (fundamentalmente de forma crónica [Hessen MT, y col. 1992; Brouqui P, y col. 2001]). Se estima que producen el 3% de la EI en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral [Cabell CH, y col. 2002 (b); Das M, y col. 1997]. Se asocian a grandes vegetaciones y una elevada incidencia de embolias sistémicas; son de crecimiento difícil y suelen precisar más de cinco días para detectarse en los HC [Hessen MT, y col. 1992; Gouëlle JP, y col. 2000; Brouqui P, y col. 2001].

La EI fúngica se describió por primera vez en la década de los 50, asociada al desarrollo de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, con altísimas cifras de incidencia, especialmente en las que afectaban a homoinjertos valvulares, probablemente por contaminación del mismo [Turnier E, y col. 1975]. En la actualidad,

supone en torno el 1.8%-6% de los casos, pudiendo incrementarse hasta el 10% en algunas series en el caso de la EI sobre prótesis [Pierrotti LC, y col. 2002]; siendo el grupo de las candidas y aspergillus los más comunes. Afecta generalmente a pacientes inmunocomprometidos y ADVP, sobre válvula nativa, principalmente en la válvula mitral, también a pacientes portadores de marcapasos o catéteres venosos centrales y que reciben antibioterapia de amplio espectro [Falcone M y col. 2008]. Producen fiebre prolongada, vegetaciones voluminosas, tendencia a la invasión fúngica del miocardio y producción de émbolos sépticos (de predominio neuroembólico) en dos o más órganos por la friabilidad de la vegetación [Hernández-Torres, y col. 2013; González I, y col. 2014].

Los antifúngicos presentan una insuficiente penetración en la vegetación y escasa actividad, por lo que conllevan una elevada mortalidad, en torno al 60%, de las cuales, el 40% está directamente relacionada con la EI [Pierrotti LC y col. 2002; Hernández-Torres A, y col. 2013], precisando en la mayoría de las ocasiones tratamiento quirúrgico para su curación.

El papel de los virus en la EI es desconocido.

La Endocarditis con ***Hemocultivos negativos*** se define como la inflamación o infección del endotelio vascular sin que se detecte ningún germen causal en el hemocultivo. Esta es una forma muy seria de presentación de la enfermedad puesto que el hemocultivo es fundamental para el diagnóstico y para instaurar el tratamiento adecuado. Por tanto se asocia a una mayor morbimortalidad que aquellas con hemocultivos positivos. [Tunkel AR, y col. 1992; Pensati EL, y col. 1979].

Es de destacar que no hay mayor incidencia en personas jóvenes o mayores, ni entre válvulas nativas o protésicas, ni entre adictos o no adictos a drogas por vía parenteral. En lo que si parece que la incidencia es mayor es en los pacientes con enfermedad valvular previa, en comparación con aquellos que no tienen ninguna enfermedad conocida; la explicación podría estar en que los patógenos más virulentos, que se aíslan de forma rápida y fácil en los hemocultivos convencionales son la causa más frecuente de endocarditis infecciosa en pacientes sin enfermedad valvular subyacente [Terpenning MS, y col. 1987 y 1988; McKinsey DS, y col. 1987; Hermans PE. 1982; Lederman

MM, y col. 1992; Manolis AS, y col. 1988]. Está disminuyendo su frecuencia, siendo en la década de los 80 el 23.1% de los casos y en la del 2000 del 14.2%; esto se debe principalmente a las mejoras en las técnicas del laboratorio y los métodos de cultivo. Las dos causas fundamentales de que los hemocultivos sean negativos son: el tratamiento antibiótico previo y la presencia de gérmenes de crecimiento lento o exigentes en los medios de cultivo convencionales [González MT, y col. 2011].

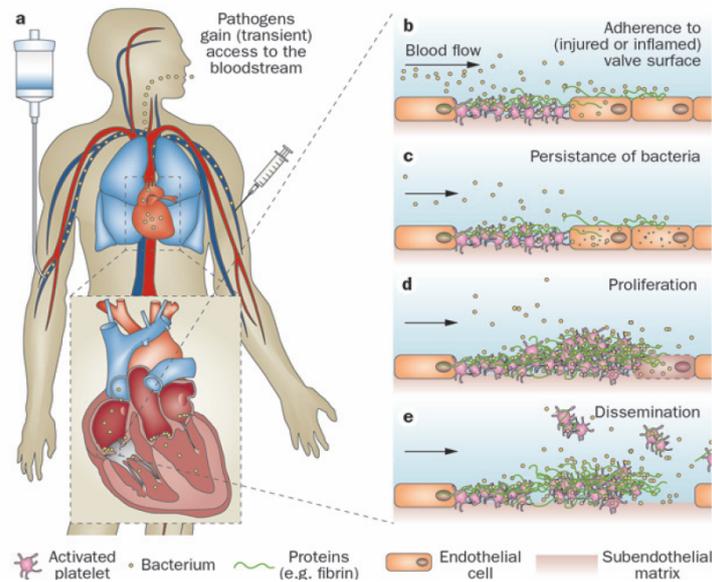
1.7: Fisiopatología.

La rareza de la endocarditis, pese a la frecuencia de las bacteriemias, tanto asintomáticas como sintomáticas, demuestra que el endotelio intacto es bastante resistente a la infección. En contraste, un endotelio dañado o inflamado es propenso a desarrollar infección [Morellion P, col. 2002; Morellion P, y col. 2004; Karchmer AW, y col. 2005; Hall-Stoodley L, y col. 2004; Werdan K, y col. 2014]. Durante la formación de la vegetación se produce diferentes procesos que implican la adherencia celular, la polimerización de la matriz extravascular, la inflamación y la coagulación local y también procesos de apoptosis de las células del endotelio vascular.

Las interacciones entre el huésped humano y algunos microorganismos que culminan en endocarditis dependen del endotelio vascular, los mecanismos hemostáticos, el sistema inmunitario del paciente, las anomalías anatómicas macroscópicas del corazón, las propiedades superficiales de los microorganismos, la producción de enzimas y toxinas por los microorganismos y los acontecimientos periféricos iniciados por la bacteriemia [Moreillon P, y col. 2002].

El paso inicial en el establecimiento de una vegetación es la lesión endocárdica, seguido de la adhesión focal de plaquetas y fibrina. Este nido, endocarditis trombótica no bacteriana, facilita la adherencia del germen y la infección, culminando en una excrecencia macroscópica.

Figura 1.2: Patogénesis de la EI.



Werdan K, y col. Nat Rev Cardiol. 11, 35-50 (2014).

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) puede ser debida a dos grandes mecanismos: lesión endotelial y estados de hipercoagulabilidad. El daño endotelial puede ser originado por electrodos o catéteres, procesos inflamatorios como la carditis reumática o los cambios degenerativos en los ancianos que están asociados a inflamación, microúlceras y microtrombos (esto explica el mayor riesgo de EI en los pacientes ancianos) y tres circunstancias hemodinámicas: 1) el chorro de gran velocidad que golpea el endotelio, 2) el flujo de una cavidad de alta presión a otra de baja presión y 3) el flujo a gran velocidad por un orificio estrecho. Como consecuencia del efecto Venturi, se propicia el máximo depósito bacteriano en el lugar por donde el chorro de corriente impacta en la superficie, que es donde se forma la endocarditis trombótica abacteriana como consecuencia de los efecto hemodinámicos [Weinstein L y col. 1974].

Las tasas máximas de bacteriemias se dan cuando se lesiona la mucosa oral; aunque cualquier mucosa infectada entraña riesgo de bacteriemia. Para que los microorganismos circulantes alcancen la ETNB deben mostrar resistencia a la actividad bactericida del suero.

La adherencia de los gérmenes constituye el suceso inicial imprescindible para que aparezca la EI. Desde la localización intracelular, las bacterias pueden inducir múltiples

efectos proinflamatorios y citotóxicos que producen la destrucción tisular y permiten la entrada de las bacterias en el interior de las estructuras de los tejidos. Es más, la localización intracelular actúa como abrigo frente al sistema inmunológico del huésped y del tratamiento antibiótico. Las moléculas redundantes de la superficie bacteriana median en la adherencia con las moléculas de la matriz extracelular del huésped situadas en el endotelio valvular o en la ETNB. Estas moléculas se denominan componentes de la superficie bacteriana que reconocen las moléculas adhesivas de la matriz (MSCRAMM).

La fibronectina, un factor esencial en la patogenia, se ha detectado en las lesiones de las válvulas cardiacas y es producida por las células endoteliales, plaquetas y fibroblastos en respuesta al daño. Los receptores de la fibronectina (MSCRAMM), se encuentran en la superficie de *S. aureus*, *S. viridans*, estreptococos de los grupos A, C y G, enterococos, *S. pneumoniae* y *C. albicans*. La fibronectina tiene muchos puntos de unión y por eso se une simultáneamente a la fibrina, colágeno, células y microorganismos y facilita la adherencia de las bacterias a la zona dañada de la válvula o la ETNB. Las proteínas A y B de *S. aureus*, fijadoras de la fibronectina, resultan fundamentales para inducir la endocarditis experimental. El factor de conglomeración (proteína superficial fijadora del fibrinógeno) de *S. aureus* también media en la unión de estos a los trombos de plaquetas y fibrina y a las válvulas aórticas de modelos de endocarditis. El glucocaliz o biopelícula de la superficie de *S. epidermidis* no actúa como adhesina, sino que incrementa la virulencia de los microorganismos al aumentar su capacidad para eludir la erradicación por las defensas del huésped.

El mecanismo por el que los organismos virulentos colonizan e infectan el endotelio valvular intacto no se conoce tan bien. La esclerosis valvular degenerativa de las personas mayores puede asociarse con una inflamación local que, a su vez, fomenta la unión de la fibronectina y de otras moléculas de la matriz extracelular a las células endoteliales. Estos cambios del endotelio favorecerían la adherencia de *S. aureus* a través de MSCRAMM a válvulas aparentemente sanas. La multiplicación intracelular del microorganismo determina la muerte celular que altera la superficie endotelial e inicia la formación de depósitos de plaquetas y fibrina, es decir, de nuevos sitios de adherencia bacteriana. Además, tanto los estreptococos como los estafilococos aumentan la actividad procoagulante al inducir a los monocitos, que se adhieren a la

fibrina para elaborar factor tisular (una tromboplastina tisular que liga el factor VII activado desencadenando la coagulación). La repetición de este ciclo, desde la adherencia hasta la multiplicación y depósitos de plaquetas y fibrina, determina la endocarditis infecciosa clínica [Moreillon P, y col. 2002].

La incorporación celular comporta la liberación de citocinas y de factores procoagulantes y en consecuencia del crecimiento de las vegetaciones [Veltrop MH, y col. 2000; Lepidi H, y col. 2006; Chorianopoulos E, y col. 2009]. Se ha propuesto que las bacteriemias de repetición podría generar un estado proinflamatorio en el endotelio que facilitará la colonización posterior. Las bacterias de la microbiota orofaríngea están especializadas para en el crecimiento en biopelículas, por lo que una vez que se produce su embolización en el torrente circulatorio y pasan por un breve proceso de estado planctónico vuelven a su estado sésil natural cuando se desarrollan sobre el endotelio vascular dañado. De esta forma, encuentran el lugar idóneo para asentarse ya que la lámina basal endotelial deja expuestos el colágeno, la laminina, la vitronectina y la fibronectina, a los que se adhieren los microorganismos. Las bacterias quedan inmobilizadas y atrapadas en el acúmulo de plaquetas, tejido conectivo dañado y proteínas de la superficie de las válvulas cardíacas durante la formación de las vegetaciones y su presencia estimula el desarrollo de coágulos.

La mayoría de los microorganismos que producen endocarditis se consideran de escasa virulencia en su nicho habitual, pero pueden alterar su patogenicidad una vez colonizado el endotelio vascular [Herzberg MC. 2000]. Las vegetaciones pueden iniciarse por una bacteriemia transitoria, en la cual se producen procesos de coagulación intravascular y agregación plaquetaria. Estos hechos se han podido demostrar en la bacteriemia por *S. aureus* y por algunos estreptococos del grupo *viridans* en individuos sin factores de riesgo para EI, en quienes se ha comprobado la formación de coágulos de fibrina [Fukuda Y, y col. 1982; Herzberg MC. 2001; Herzberg MC. 2005].

Las bacterias que producen EI tienen capacidad de adherirse al endotelio dañado, pero también a las plaquetas que se acumulan en los momentos iniciales en las vegetaciones. Para ello, utilizan receptores específicos e inducen la formación de glucoproteínas e integrinas que participan en la agregación plaquetaria. En algunos casos se ha sugerido que la producción de dextranos por parte de los estreptococos del grupo *viridans*

favorecería la adherencia aunque no se ha demostrado en modelos *in vivo* [Hienz S, y col. 1996].

Otro de los aspectos importante en el desarrollo de la EI es la formación de anticuerpos antimiosina, que facilita la lesión cardíaca. Estos aparecen durante la fiebre reumática producida por el estreptococo del grupo A. En el caso de otras bacterias, hay una producción ineficaz de anticuerpos que facilita una cierta tolerancia y adherencia a las células endoteliales y a las plaquetas [Adderson EE, y col. 1998].

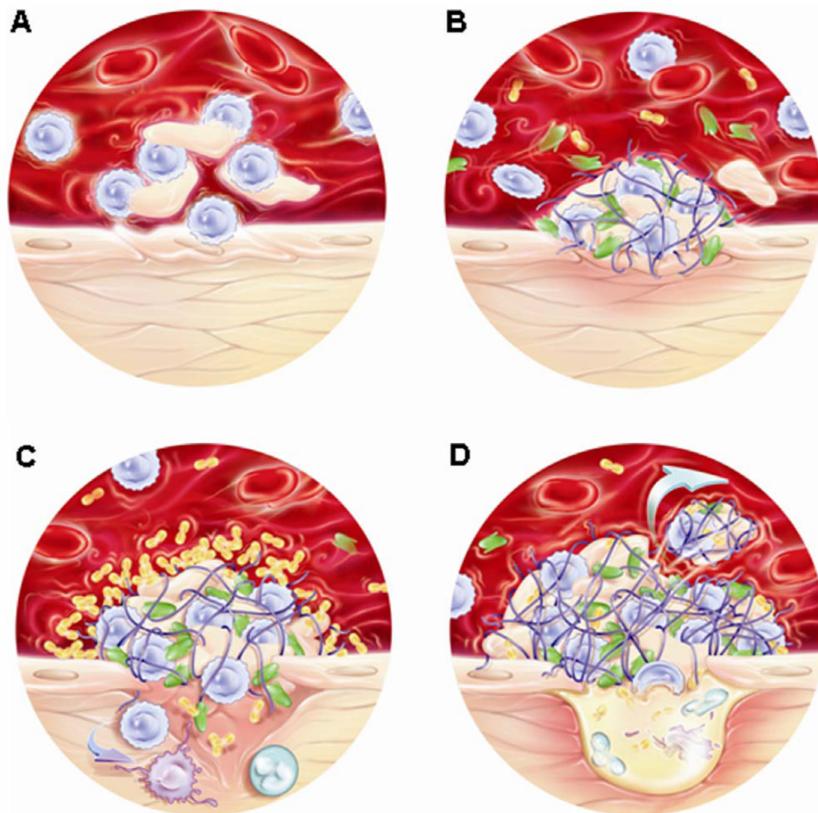
Se ha comprobado, que las bacterias aisladas en hemocultivos de pacientes con EI confirmada, resisten a las proteínas microbicidas liberadas por las plaquetas y que estas mismas proteínas atenúan algunos de los factores de patogenicidad de las bacterias produciendo un fenómeno de tolerancia a la presencia de los microorganismos [Yeaham MR, y col. 1992]. Los individuos con EI muestran títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido, asociados a la activación de las células endoteliales y al desequilibrio de la fibrinólisis. Determinadas bacterias pueden producir también proteasas que facilitan procesos necróticos en las vegetaciones en formación, así como el acúmulo de monocitos y polimorfonucleares, si bien, éstos son ineficientes para la fagocitosis. Esta situación resulta coadyuvada por el crecimiento de los microorganismos en biopelículas en el seno de la matriz de fibrina y de las plaquetas agregadas, circunstancia que produce un efecto protector de las bacterias frente a la fagocitosis e impide su eliminación. Los antimicrobianos tienen grandes dificultades para ejercer su actividad sobre las que se sitúan en su interior [Hall-Stoodley L, y col. 2004].

La remodelación de los tejidos es un requisito para el desarrollo de la vegetación y la persistencia de los microorganismos [Chorionopoulos E, y col. 2009]. Se ha comprobado que hay una correlación entre el número de monocitos infiltrados y el número de bacterias en la vegetación [Bancsi MJ, y col. 1998]. Las células infiltradas liberan endopeptidasas de la familia de las metaloproteasas ligadas a las alteraciones vasculares y a la remodelación del tejido valvular en la endocarditis [Benoit M, y col. 2010]. Así mismo, desde un primer momento se produce la apoptosis de las células del endotelio valvular en las zonas de la lesión, favorecidas por las turbulencias

circulatorias debidas a la alteración del flujo sanguíneo normal [Benoit M, y col. 2010; Zeng L, y col. 2009].

Las vegetaciones que se producen como consecuencia del crecimiento las biopelículas son el mecanismo de persistencia y defensa más claro de los gérmenes. Además de protegerlas de la acción de los antimicrobianos, contribuyen a evadir la acción del sistema inmunitario. Por parte del hospedador hay una gran reacción inflamatoria local, con liberación de citocinas, interleucinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa y C5a. En este proceso participan los ácidos lipoteicoicos de la pared de los microorganismos Gram positivos y el lipopolisacárido de los gramnegativos. Una vez asentados los microorganismos en el endotelio vascular, el sistema inflamatorio es en parte reprogramado para tolerar su presencia. A su vez, los gérmenes resisten la acción de los proceso de fagocitosis por estar albergados en las vegetaciones y por su crecimiento en biopelículas. [Herzberg MC, y col. 2000].

Figura 1.6: Mecanismos de formación de la vegetación.



Benoit M y col. 2010. The transcriptional programme of human heart valves reveals the natural history of infective endocarditis. PloS ONE.

1.8: Evolución Y Pronóstico.

1.8.1: Complicaciones.

La ICC y los eventos neurológicos tienen un importante papel en el pronóstico de la EI, al igual que las complicaciones infecciosas.

a) **Insuficiencia Cardíaca Congestiva:** Es una de las complicaciones con peor pronóstico y la principal indicación de cirugía antes de terminar el tratamiento antibiótico. Su frecuencia de aparición es del 55% aproximadamente en la EIVN y del 65% en las EIVP [Tornos P, y col. 2005].

La causa habitual de ICC es el daño estructural valvular (roturas de cuerdas, músculos papilares, velos, perforación de éstos, aneurismas, estenosis funcionales por la vegetación) y se asocia con mayor frecuencia a la válvula aórtica, en menor medida a la mitral y rara vez se produce en la tricúspide. Cuando una válvula previamente normal se infecta y desarrolla insuficiencia, hay menor tiempo para su compensación hemodinámica. Aquellos que desarrollan ICC secundaria a EI aórtica, tienen mayor mortalidad que los afectados por la válvula mitral [Mylonakis E, y col. 2001; Anguera I, y col. 2006]. Ocasionalmente émbolos coronarios (vegetaciones y sus fragmentos) pueden producir infarto miocárdico, complejos inmunes con daño miocárdico tóxico directo o la presencia de abscesos, que explicarían las alteraciones en la contractilidad, independientemente del daño valvular o de aumentos secundarios en la pre y post carga ventricular [Vilacosta I, y col. 1994]. La presencia de gérmenes altamente virulentos, como el *S. aureus*, aumentan la posibilidad de dicha complicación [Anguera I, y col. 2006].

La extensión de la infección más allá de la región anular, conlleva mayor mortalidad y cirugía (abscesos perivalvulares); compromiso del *septum*, bloqueos aurículo-ventriculares y de rama [Vilacosta I, y col. 1994, Graupner C, y col. 2002]. La rotura de un aneurisma del seno de Valsalva, puede producir pericarditis, hemopericardio, taponamiento cardíaco o fístulas al ventrículo derecho. En la actualidad, la pericarditis purulenta es excepcional y el derrame pericárdico de estos pacientes es habitualmente secundario a insuficiencia cardíaca, uremia o hipertensión pulmonar [Graupner C, y col.

2002]. Si hay descompensación hemodinámica, debe intervenir de inmediato, aun cuando esté en shock cardiogénico y con un cuadro infeccioso activo [Moon MR, y col. 1997].

b) **Embolismo:** Las vegetaciones son lesiones friables, pueden romperse y embolizar. La incidencia de éstas se encuentra entre el 20-50% aproximadamente, aunque se presume que se producen con mayor frecuencia de lo que se detectan, ya que muchas de ellas son silentes y depende de la prueba de imagen que haya sido utilizada para diagnosticarla [Karchmer AW. 1997; Bayer AS, y col. 1998; Sarriá C, y col. 2002]. La mayoría de las embolias ocurren antes de comenzar el tratamiento antibiótico adecuado [Heiro M, y col. 2000; Vilacosta I, y col. 2002]. Afectan al sistema nervioso (52-65%), bazo (suelen acompañarse de dolor en hipocondrio izquierdo que se irradia hacia el brazo izquierdo y derrame pleural), riñón (en forma de infarto renal que se asocia a dolor en flancos y en ocasiones también a microabscesos) [Harris PS, y col. 1996] y miembros inferiores; en menor medida, arterias coronarias y ojos (la embolia retiniana se da en <2% de ocasiones y se acompaña de una pérdida súbita de visión). La EI derecha produce embolias sépticas en el pulmón, con frecuencia nodulares y en ocasiones cavitadas.

Predecir el riesgo de embolia es complicado, aunque se asocia con mayor frecuencia a la infección por *S. aureus* y hongos, seguido de *H. influenzae* y estreptococos [Bayer AS, y col. 1998, Steckelberg JM, y col. 1991]. Con respecto a los hallazgos ecográficos existe gran controversia debido a que muchos estudios son retrospectivos, con escaso número de pacientes, con grupos heterogéneos, algunos están basados en ETT y otros ETE; pero podemos concluir que el tamaño de la vegetación juega un papel importante, de forma que aquellas que tienen una tamaño >10-15 mm [Mügge A, y col. 1989; Graupner C, y col. 2002; Manzano MC, y col. 2007] tienen mayor riesgo de embolizar, así como la localización (mitral) y la movilidad de la misma [Steckelberg JM, y col. 1991; Vilacosta I, y col. 2002; Di Salvo G, y col. 2001].

c) **Complicaciones neurológicas:** Aunque es difícil saber con exactitud la incidencia de las complicaciones neurológicas en el curso de la endocarditis, en las series más numerosas, alrededor del 30% de los pacientes con EI izquierda desarrollan alguna

[Harrison MJG, y col. 1967; Ziminet I. 1969; Kanter MC, y col. 1991; Vilacosta I, y col. 2002; Anderson DJ, y col. 2003]. El compromiso del sistema nervioso suele ser la forma de presentación más frecuente después de los síntomas cardíacos [Heiros M, y col. 2000; Karchmer AW. 1997; Roder BL, y col. 1997; Harrison MJG, y col. 1967; Vilacosta I, y col. 2002; Anderson DJ, y col. 2003]. Su origen está en los embolismos y/o los aneurismas micóticos, aunque la diseminación infecciosa a distancia y las lesiones mediadas por inmunocomplejos son otros mecanismos patogénicos. Puede ser una de las manifestaciones iniciales de la enfermedad, apareciendo antes de establecer el diagnóstico y de que se inicie el tratamiento antibiótico de la EI. Las principales formas de presentación son: ictus isquémico, hemorragia, encefalopatía aguda o síndrome confusional, meningitis purulenta y la discitis [Harrison MJG, y col. 1967; Ziminet I. 1969; Kanter RG, y col. 1991; Steckelberg JM, y col. 1991; Anderson DJ, y col. 2003; Cabell CH, y col. 2001; Heiro M; y col. 2000]. El 90% se localizan a nivel del territorio de la arteria cerebral media y se asocian a un aumento de la morbimortalidad [Bayer AS, y col. 1998; Vilacosta I, y col. 2002; Heiro M, y col. 2000] y el agente causal más frecuente es el *S. aureus* [Vilacosta I, y col. 2002; Heiro M, y col. 2000].

d) ***Aneurismas micóticos***: Los microémbolos sépticos durante la infección alcanzan la capa adventicia de la arteria a través de los *vasa vasorum*, la reacción inflamatoria destruye la adventicia y la capa muscular, lo que provocará una dilatación aneurismática del vaso y ruptura posterior [Hart RG, y col. 1987]. La rotura del aneurisma micótico es una complicación grave de la EI, pues se asocia a una mortalidad hasta del 80% según las series [Salgado AV, y col. 1987]. Se presentan en el 3%-15% de los pacientes con EI. Los lugares más afectados son: la aorta proximal incluyendo senos de Valsalva (25%), arterias viscerales (24%), cerebrales (15%), algunos de estos múltiples. La evolución de los aneurismas micóticos durante el tratamiento antibiótico es muy variable e impredecible [Brust JCM, y col. 1990]. El riesgo de rotura de un aneurisma micótico tras el tratamiento antibiótico es bajo, por tanto, en pacientes sin síntomas neurológicos y que han completado el tratamiento antibiótico pueden iniciar el tratamiento anticoagulante. En la serie de Salgado y cols. sólo 2 de 68 aneurismas micóticos se rompieron tras el tratamiento antibiótico parenteral completo [Salgado AV, y col. 1987].

e) Infección no controlada-Shock séptico: Se entiende por infección no controlada la fiebre persistente y la infección perivalvular. La fiebre persistente es aquella que no remite en los 7 días posteriores al tratamiento antibiótico adecuado. Debe valorarse el cambio de vías, repetir cultivos para descartar gérmenes resistentes y hongos, y realizar técnicas de imagen que descarten otros focos [Anguera I, y col. 2005; European Society of Cardiology Guidelines. 2015]. La EI es una infección local que puede evolucionar a una sepsis generalizada, cuando la infección se vuelve incontrolada y afecta a diferentes órganos, desarrollándose así una sepsis grave y/o shock séptico. Como consecuencia de la fiebre, el aumento del gasto cardiaco, miocardiopatía séptica y la incompetencia valvular la bomba cardiaca se ve afectada; también, se produce una vasodilatación arterial que hace que esta situación precise de tratamiento con vasopresores. Un sistema cardiovascular gravemente deteriorado no puede perfundir adecuadamente los órganos vitales, provocando el desarrollo de Síndrome de Disfunción Multiorgánica y finalmente la muerte [Hill EE, y col. 2007]. Es la segunda causa más frecuente, entre el 20-40% de los casos, de indicación quirúrgica [Anguera I, y col. 2005; Anguita M, y col. 2005; Tugcu A, y col. 2009].

f) Insuficiencia renal: La insuficiencia renal aguda según los criterios RIFLE se ha descrito en hasta un tercio de los pacientes [Conlon PJ, y col. 1998]. Se producen como consecuencia del infarto renal o abscesos tras la embolización séptica, glomerulonefritis (debido a la deposición de inmunoglobulinas y complemento en la membrana glomerular) y nefritis intersticial aguda inducida por fármacos. La enfermedad renal mediada por complejos inmunes es poco común en la era de los antibióticos, especialmente en pacientes cuya infección se detecta y trata a tiempo. Las complicaciones renales también pueden ocurrir como resultado de la toxicidad asociada con la administración de fármacos; esto es particularmente importante en el contexto de la coadministración de vancomicina con aminoglucósidos.

Tienen mayor predisposición a desarrollar insuficiencia renal los pacientes con: edad avanzada, historia de HTA, trombocitopenia, infectados por *Staphylococcus aureus* y EIVP [Conlon PJ, y col. 1998].

1.8.2: Mortalidad y factores de mal pronóstico.

A pesar de los grandes avances en la tecnología diagnóstica, la selección de la terapia antibiótica y la monitorización de la misma junto con los adelantos en las técnicas quirúrgicas, la mortalidad de estos pacientes sigue siendo elevada [Mansur AJ, y col. 1996; Netzer RO, y col. 2000]. Se estima una mortalidad intrahospitalaria del 15-20% y al año, aproximadamente del 40%. [Fowler VG, y col. 2005; Hoen B, y col. 2002]. El estudio de colaboración internacional sobre endocarditis de 2009, describe una mortalidad global del 19% en los pacientes tratados en Europa.

Se han descrito múltiples factores asociados a la mortalidad en la EI. La variabilidad en los predictores descritos puede explicarse por lo heterogéneo de las poblaciones estudiadas y porque en ocasiones existe cierta arbitrariedad a la hora de incluir variables en los estudios de regresión. La tabla 1.11 intenta resumir algunos factores pronósticos descritos en diferentes trabajos.

Tabla 1.11: Factores independientes asociados a la mortalidad intrahospitalaria.

	Murdoch DR, y col.2009 (n=2781)	Chu VH, y col. 2004.(n=257)	Olmos, C y col. 2014 (n=594)	Gálvez-Aceval. J, y col. 2010 (n=705)	Wallace SM, y col.2002 (n=208)
Edad	1.30(1.17-1.46) p<0.001	ND	1.02 (1.01-1.04)	ND	ND
Leucocitos	ND	ND		ND	11.65 (3.91-34.76) p<0.0001
Creatinina	ND	ND	2.36 (1.43-3.91)	1.69 (1.09-2.60) p 0.017	2.68 (1.27-5.65) p 0.01
Insuficiencia valvular	ND	ND	ND	ND	2.52 (1.15-5.53) p 0.02
Staphylococcus aureus	1.54 (1.14-2.08) p 0.005	2.06 (1.01-4.20) p 0.046	1.86 (1.06-3.26)	2.13 (1.3-3.5) p 0.002	ND
Insuficiencia cardiaca	1.79(1.39-2.30) p<0.001	ND	2.90 (1.82-4.62)	5.42 (3.31-8.86) p<0.001	ND
EI Válvula protésica	1.47 (1.13-1.90) p 0.004	ND	1.68 (1.07-2.64)	1.99 (1.26-3.14) p 0.003	ND
Complicación perianular	2.25(1.64-3.09)p <0.001	ND	1.93 (1.22-3.05)	2.49 (1.37-4.53) p 0.003	ND
Shock séptico	ND	ND	9.57 (4.61-19.81)	4.24 (2.33-7.70) p<0.001	ND
Infección persistente	ND	ND	2.53 (1.62-3.94)		ND
Tratamiento quirúrgico	0.61 (0.44-0.83) p 0.002	ND	ND	0.5 (0.30-0.84) p<0.01	ND
Ictus	ND	ND	ND	1.93 (1.24-2.99) p 0.001	ND
Embolismo	ND	2.79 (1.15-6.8) p 0.024	ND	ND	ND
Charlson	ND	ND	ND	1.24 (1.14-1.35) p<0.001	ND
Apache II	ND	1.07 (1.01-1.12) p 0.021	ND	ND	ND

Las cifras indican OR (IC 95%) y valor de p. ND: No disponible

Si atendemos a las características clínicas, respecto a la edad no hay consenso de si es un factor independiente o no de mortalidad intrahospitalaria; el grupo andaluz liderado por Anguita M en 2005, publica entre sus resultados un peor pronóstico a los pacientes mayores de 65 años. Hill E y col., en 2007 demuestran en su estudio de cohortes prospectivo con 203 pacientes que la edad es un factor de mortalidad pero a los seis meses. También, Durante-Mangoni en 2008 pone de manifiesto este hecho. Sin embargo, en 2006 el equipo israelí liderado por Peled N observó que los pacientes mayores de 61 años no presentaban diferencias en la mortalidad intrahospitalaria [Peled N, y col. 2006]. Finalmente, el estudio español de López J. y col, en 2010 objetivó una tendencia creciente en la mortalidad intrahospitalaria con la edad pero justificado por un incremento en la mortalidad postoperatoria, ya que la mortalidad en los pacientes no sometidos a cirugía se mantuvo estable en los diferentes grupos de edad [López J, y col. 2010].

Los hombres se ven más afectados que las mujeres (con una relación hombre-mujer de 1.7:1); sin embargo los datos crudos indican que el pronóstico de la endocarditis en las mujeres es peor [Anguita M, y col. 2005; Hill E y col. 2007], con una mortalidad intrahospitalaria del 22.5-30% en las mujeres y del 12.7% al 19% en hombres. Un análisis pormenorizado de algunas series demuestran que el exceso de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en las mujeres no se debe al sexo, sino a la comorbilidad que presentan y a las infecciones nosocomiales [Tornos P, y col. 2010; Aksoy O, y col. 2007; Sevilla T, y col. 2010].

En diferentes trabajos se ha evaluado la comorbilidad desde un punto de vista global y objetivo, utilizando el ampliamente validado índice de Charlson para estimarla y se ha demostrado su valor predictivo independiente en esta enfermedad en algunas series, pero no en todas [Carrasco-Chinchilla F, y col. 2014; Gálvez-Acebal, y col 2010].

Respecto a la gravedad de la enfermedad, son muy escasos los trabajos que contemplen los predictores utilizados en las unidades de Medicina Intensiva. En 2004, Chu V y col., incluyeron a 267 casos de EI y demuestran que el marcador APACHE II se relaciona de forma independiente con la muerte intrahospitalaria de los pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel y nuestro grupo ha demostrado el papel pronóstico de SAPS II

en los pacientes con EI ingresados en la Unidad de Medicina Intensiva [Miranda S, y col. 2011].

A partir de diversos estudios retrospectivos se sabe que, los pacientes con hemodiálisis tienen peor pronóstico, con una mortalidad intrahospitalaria del 25%-50%; significativamente superior a la de la población general [Doulton T, y col. 2003; Abbott KC, y col. 2002; McCarthy JT, y col. 2002; Maraj S, y col. 2002; Rekik S, y col. 2009].

La virulencia del agente causal es un factor determinante en el pronóstico de la enfermedad, de forma que, son diversos estudios los que coinciden en que el *S. aureus* como factor independiente de mortalidad [Chu V, y col. 2004; Hill E, y col. 2007]. También, las EI producidas por neumococos o pseudomonas son muy agresivas, con graves destrucciones valvulares y cuadros sépticos que obligan a la cirugía en prácticamente todos los casos [John MDV, y col. 1998; Karchmer AW, y col. 1983; Komshian SV, y col. 1990].

Además de las condiciones del paciente y de la virulencia del germen, el pronóstico de la enfermedad también depende de la localización de la infección; siendo las de las válvulas nativas izquierdas las que presentan afectación sistémica. Es más grave la infección aórtica que la mitral por la mala adaptación del VI a la insuficiencia aórtica aguda. Por el contrario, la infección de la válvula tricúspide nativa o menos frecuentemente, la pulmonar, tienen un menor potencial de complicaciones.

Tienen peor pronóstico las infecciones sobre válvulas protésicas que sobre válvulas nativas, debido a que los gérmenes son más agresivos, la dificultad del diagnóstico y porque los pacientes suelen estar más deteriorados por la cirugía previa [Anguita M, y col. 2005; Luaces. 2010; Wang A, y col. 2007].

Las complicaciones de la endocarditis infecciosa también se han presentado como predictores de mortalidad en diferentes estudios: tanto la insuficiencia cardíaca [Murdoch DR, y col. 2009; Anguita M, y col. 2006], el desarrollo de insuficiencia renal [Delle G, y col. 2002; Wallace sm, y col. 2002], la aparición de embolias [Chu V, y col. 2004], y la persistencia de sepsis [Oyonarte M, y col. 2012] se presentan con frecuencia

durante el transcurso de la infección y se han incluido en diferentes estudios de regresión.

Sobre el papel de la cirugía en la endocarditis también se ha escrito mucho, con resultados a veces contradictorios. Está claro que cuando existen complicaciones mecánicas o infección persistente, sólo cabe el tratamiento quirúrgico. Pero no está del todo claro el momento para realizarlo y se ve influenciada por múltiples factores que incluyen la comorbilidad del enfermo, el tratamiento antibiótico previo o la disponibilidad de un equipo quirúrgico con experiencia [Prendergast BD, y col. 2010].

El tratamiento antibiótico es la piedra angular del tratamiento de la infección. El uso de antibióticos se ha asociado a un aumento de probabilidad de muerte en pacientes con EI [Fernández Hidalgo N, y col. 2011]. Sin embargo, existen diferentes opciones estratégicas con similares resultados [Rodríguez M, y col. 2015].

Tabla 1.12: Indicadores de mal pronóstico en pacientes con EI.

<i>Características del paciente</i>	<i>Presencia de complicaciones de la EI</i>	<i>Microorganismo</i>	<i>Resultados ecocardiográficos</i>
Edad avanzada	Insuficiencia cardiaca	<i>Staphylococcus aureus</i>	Complicaciones perianulares
EI sobre válvula protésica	Insuficiencia renal	Hongos	Regurgitación de la válvula izquierda grave
Diabetes mellitus insulino dependiente	Ictus	Bacilos gramnegativos	Fracción de eyección ventricular izquierda inferior
Comorbilidad	Shock séptico		Hipertensión pulmonar
	Complicaciones perianulares		Vegetaciones grandes
			Disfunción protésica grave
			Cierre prematuro de la válvula mitral y otros signos de presión diastólica elevada.

Habib G et al. Curr Probl Cardiol, May 2011.

1.9: Tratamiento.

La terapia antibiótica es la piedra angular del tratamiento de la EI. El tipo de antibiótico y la duración del tratamiento debe estar en relación con el germen y la sensibilidad del mismo. Debe realizarse la monitorización continua del antibiótico cuya eficacia dependan de la dosis y/o con potencial nefrotóxico. La cirugía precoz debería estar asociada al tratamiento antibiótico, que con frecuencia mejoran la efectividad del tratamiento y las secuelas sobre el aparato valvular y la destrucción del mismo. La decisión de cuándo es el momento óptimo es complejo. Por eso, para un manejo adecuado, se necesita de un equipo multidisciplinar que realice un diagnóstico precoz.

Tratamiento antibiótico empírico: Debe ser administrado cuando los signos y síntomas sean altamente sugestivos de EI y sólo después de la extracción de al menos dos set de HC [López J, y col. 2013]. La elección de la antibioterapia debe ir encaminada a cubrir estafilococos; sean sensibles o resistentes a meticilina, estreptococos y enterococos. La duración del mismo debe ser la suficiente como para erradicar el crecimiento del microorganismo en el interior de la vegetación, es decir, una terapia prolongada, de al menos 4-6 semanas, porque la concentración bacteriana en el interior de la vegetación es de 10^9 a 10^{11} UFC s/gramo de tejido y porque los fagocitos no acceden fácilmente a los gérmenes que se encuentran en la profundidad de la vegetación. [Durack DT, y col. 1972]. Los tratamientos superiores a 6 semanas se usan en pacientes con prótesis valvular, patógenos altamente virulentos y resistentes, aquellos con complicaciones cardíacas o extracardíacas y en pacientes con historia de infección de larga duración previa al diagnóstico.

La necesidad de un tratamiento prolongado y el problema creciente de las resistencias hacen necesario el uso combinado de antibióticos; por ejemplo, la combinación de betalactámicos como la penicilina con aminoglucósidos es muy efectiva en endocarditis secundarias a estreptococos y enterococos, aunque dudosa en endocarditis estafilocócica [Francioli P, y col. 1995; Chambers HF, y col. 1988].

A pesar de los múltiples estudios *in vitro* que demuestran una combinación sinérgica entre diversos antibióticos frente a los patógenos causante de endocarditis, sólo unas pocas combinaciones han demostrado ser efectivas en la práctica clínica, como es la de

los aminoglucósidos junto con antibióticos con actividad frente a bacterias Gram positivas, según las Guías Internacionales [Habib G, y col. 2009].

Tabla 1.13: Tratamiento antibiótico empírico según la Journal of Antimicrobial Chemotherapy (British Society for Antimicrobial Chemoterapy) 2012.

Antibiótico	Dosis/vía	Comentario
EIVN Sepsis leve/moderada		
Amoxicilina y	2g/4h/iv	-En pacientes estables, en espera de cultivos -Mejor actividad frente a enterococos y la mayoría de los HACEK comparado con bencilpenicilina -Usar vancomicina si alergia a la penicilina
Gentamicina	1 mg/kg de peso actual/12h/iv	- Su uso es controvertido antes del resultado de los cultivos
EIVN Sepsis grave sin factor de riesgo para Enterobacterias y Pseudomonas		
Vancomicina y	15 mg/kg/12h/iv	-En los pacientes con sepsis grave hay que cubrir los estafilococos, incluidos los resistentes a meticilina. -En caso de alergia puede usarse la daptomicina a 8-10 mg/kg/24h/iv
Gentamicina	1mg/kg de peso ideal c/12h/iv	En caso de Insuficiencia renal y/o hepática valorar cambiar por ciprofloxacino, ajustado a función renal.
EIVN Sepsis grave con factor de riesgo para Enterobacterias y Pseudomonas		
Vancomicina y	15mg/kg/12h/iv	Cubre frente a estafilococos, incluidos los resistentes a meticilina, estreptococos, HACEK, Enterobacterias y Pseudomonas
Meropenem	2g/8h/iv	
EIVP pendiente de HC o con HC negativos		
Vancomicina y	15mg/kg/12h/iv	
Gentamicina y	3mg/kg/12h/iv	
Rifampicina	300-600mg/12h/iv	Usar dosis bajas en caso de Insuficiencia renal grave

Tabla 1.14: Tratamiento antibiótico empírico propuesto por el grupo de la Sociedad Europea de Cardiología para prevención, diagnóstico y tratamiento de la EI 2015.

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)	Nivel de evidencia	Comentarios
EI comunitaria sobre Válvula nativa o protésica tardía				
-Ampicilina-sulbactam +	2 g/4h i.v	4-6	IIa C	Los pacientes con EI con hemocultivo negativo deberían tratarse en la consulta de un especialista en enfermedades infecciosas
-Cloxacilina +	2g/4h i.v.	4-6		
-Gentamicina	3 mg/kg/24h i.v.	4-6		
-Vancomicina+	15 mg/kg/12h i.v.	4-6	IIb C	Para alérgicos a la penicilina
-Gentamicina	3mg/kg/24h i.v	4-6		
Válvulas protésicas precoz y EIAAS				
-Vancomicina+	15 mg/kg/12h i.v.	6	IIb C	La Rifampicina sólo se recomienda en la EVP y se empieza 3-5 días después de iniciar vancomicina y gentamicina. En la EIAAS asociar cloxacilina hasta tipificar el S. aureus.
-Gentamicina+	3mg/kg/24h i.v.	2		
-Rifampicina	300-400mg/8h iv/v.o	6		

Streptococcus grupo viridans y bovis: Ambos grupos son el causante del 40-60% de las EI sobre válvula nativa. La mayoría de los estreptococos del grupo viridans son altamente sensibles a penicilina, con una CMI <0.12mcg/ml; hay algunas cepas sensibles pero con CMI de 0.12-0.5 mcg/ml y rara vez con CMI >0.5mcg/ml. [Clinical Laboratory Standars Institute. 2012].

Tabla 1.15: Tratamiento antibiótico *Streptococcus grupo viridans y bovis* EIVN.

AHA	British Society for Antimicrobial Chemotherapy	Sociedad Europea de Cardiología
CMI <0.12mcg/ml		
4 semanas	4 semanas	4 semanas
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 6MILL /6h//iv 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzylpenicilina 1.2g/iv/4h 	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 3MILL /6h//iv
O	O	O
<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2 g/iv/24h 	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2g/iv/24h 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina 25-50mg/kg/iv/6h
O		O
<ul style="list-style-type: none"> • Vamcomicina 15mg/iv/12h 		<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2 g/iv/24h
2 semanas	2 semanas	2 semanas
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 3MILL /6h//iv 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzylpenicilina 1.2g/iv/4h 	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 3MILL /6h//iv
O	O	O
<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2 g/iv/24h 	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2g/iv/24h 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina 25-50mg/kg/iv/6h
Y	Y	O
<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina 3mg/kg/24h/iv 	<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina 1mg/kg/12h/iv 	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2 g/iv/24h
		O
		<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina 15mg/kg/iv/12h durante 4 semanas (si alergia a la penicilina)
		Y
		<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina 3mg/kg/iv/24h
CMI >0.12mcg/ml		
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 3MILL /6h//iv durante 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzylpenicilina 2.4g/iv/4h durante 4-6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 3MILL /6h//iv
O	Y	O
<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2 g/iv/24h durante 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina 1mg/kg/12h/iv durante 2 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina 25-50mg/kg/iv/6h
Y		O
<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina 3 mg/kg/24h/iv durante 2 semanas 		<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2g/iv/24h
O		O
<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina 15mg/kg/iv/12h durante 4 semanas (si alergia a la penicilina) 		<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina 15mg/kg/iv/12h durante 4 semanas (si alergia a la penicilina)
O Monoterapia		Y
<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina 15mg/kg/iv/12h durante 4 semanas 		<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina 3mg/kg/iv/24h

Tabla 1.16: Tratamiento antibiótico *Streptococcus grupo viridans y bovis* EIVP.

AHA	British Society for Antimicrobial Chemotherapy	Sociedad Europea de Cardiología
CMI <0.12mcg/ml		
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 4 MILL /6h//iv durante 6 semanas O • Ceftriaxona 2 g/iv/24h durante 6 semanas Con o Sin • Gentamicina 3 mg/kg/24h/iv durante 2 semanas • Vancomicina 15mg/kg/iv/12h durante 4-6semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Bencilpenicilina 1.2g/iv/4h durante 6 semanas O • Ceftriaxona 2g/iv/24h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 3MILL /4h//iv durante 6 semanas O • Amoxicilina 25-50mg/kg/iv/6h durante 6 semanas O • Ceftriaxona 2 g/iv/24h durante 6 semanas
CMI >0.12mcg/ml		
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 4 MILL /4h//iv durante 6 semanas O • Ceftriaxona 2 g/iv/24h durante 6 semanas Y • Gentamicina 3 mg/kg/24h/iv durante 6 semanas O monoterapia • Vancomicina 15mg/kg/iv/12h durante 6semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Bencilpenicilina 2.4g/iv/4h durante 6 semanas O • Amoxicilina 2 g/iv/6h Y • Gentamicina 1mg/kg/iv/12h durante 2 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G 4 MILL /4h//iv durante 6 semanas O • Amoxicilina 50mg/kg/iv/6h durante 6 semanas O • Ampicilina 4g/6h/iv durante 6 semanas O • Vancomicina 15mg/iv/12h durante 4 semanas (si alergia a la penicilina) Y • Gentamicina 3mg/kg/24h/iv durante 2 semanas

Enterococos: Suelen producir el 10% de las EI [Murdoch DR, y col. 2009]. Para alcanzar una actividad bactericida contra los enterococos se requiere de la actuación sinérgica de agentes activos frente a la pared del germen y un aminoglucósido [Matsumoto JY, y col. 1980]; aunque no debemos olvidar que suelen ser resistentes a espectros expandidos de penicilinas, resistentes a cefalosporinas y típicamente resistentes a aminoglucósidos cuando se administran a dosis estándar. Algunas cepas de *E. faecalis* han adquirido material genético que les permite producir betalactamasas [Fontana R, y col. 1990; Murray BE.1992] y han aumentado, sobre todo en los *E. faecium*, las resistencias a penicilina y ampicilina no mediados por penicilinasas, debido a alteraciones en las proteínas de unión a penicilinas.

Tabla 1.17: Tratamiento antibiótico Enterococo ENVI sensible a Penicilina, Gentamicina y Vancomicina.

AHA	British Society for Antimicrobial Chemotherapy	Sociedad Europea de Cardiología
<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1 mg/kg/iv/8h durante 4-6 semanas Y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Penicilina G 18-30 MILL/iv/pc o dividido en 6 dosis durante 4-6 semanas O <ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 2g/iv/4h durante 4-6 semanas O <ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15mg/iv/12 h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1mg/kg/iv/12h durante 4 semanas Y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Penicilina 2.4g/iv/4h durante 4 semanas O <ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina 2g /iv/4h durante 4 semanas <u>Si alergia a la Penicilina:</u> <ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 1g/iv/12h durante 4 semanas O <ul style="list-style-type: none"> Teicoplanina 10mg/kg/iv/24h durante 4 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 3mg/kg/8h durante 4-6 semanas Y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina 50 mg/kg/iv/6h durante 4-6 semanas. O <ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 2g/iv/4h durante 4-6 semanas O <ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15 mg/iv/12h durante 6 semanas.

Tabla 1.18: Tratamiento antibiótico Enterococo EIVN RESISTENTE a Penicilina y SENSIBLE a Gentamicina y Vancomicina.

AHA	British Society for Antimicrobial Chemotherapy	Sociedad Europea de Cardiología
Productores de Beta-lactamasa	<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 1g/iv/12h durante 4 semanas 	Productores de Beta-lactamasa
Y	O	Y
<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1mg/kg/iv/8h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Teicoplanina 10mg/kg/iv/24h durante 4 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1mg/kg/iv/8h durante 6 semanas
O	Y	O
<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina sulbactam 3g/iv/6h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1mg/kg/iv/8h durante 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina sulbactam 3g/iv/6h durante 6 semanas
O		O
<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15mg/kg/12h durante 6 semanas 		<ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina clavulánico 50mg/kg/iv/6h durante 4-6 semanas
		O
		<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15mg/kg/12h durante 6 semanas
Resistencia Intrínseca a Penicilina		Resistencia Intrínseca a Penicilina
Y		Y
<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15mg/kg/12h durante 6 semanas 		<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15mg/kg/12h durante 6 semanas
		<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1mg/kg/iv/8h durante 6 semanas

Tabla 1.19: Tratamiento antibiótico Enterococo EIVP sensibles a penicilina y vancomicina

AHA	Sociedad Europea de Cardiología	British Society for Antimicrobial Chemotherapy
O	O	Y
<ul style="list-style-type: none"> Penicilina G 18-30 MILL/iv/pc o dividido en 6 dosis durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina 50 mg/kg/iv/6h durante 6 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina 2 g/iv/4h durante 6 semanas
O	O	
<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 2g/iv/4h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 2g/iv/4h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1 mg/kg/iv/12h durante 6 semanas
O	Y	<i>Si resistencia a Gentamicina</i>
<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15mg/kg/12h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15 mg/iv/12h durante 6 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Estreptomomicina 7.5mg/kg/iv/12h
Y		
<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1 mg/kg/iv/8h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1 mg/kg/iv/8h durante 6 semanas 	
	<i>Si resistencia a Gentamicina</i>	
<i>Si resistencia a Gentamicina</i>	<ul style="list-style-type: none"> Estreptomomicina 7.5mg/kg/iv/12h 	
<ul style="list-style-type: none"> Estreptomomicina 7.5mg/kg/iv/12h 		

Tabla 1.20: Tratamiento antibiótico Enterococo EIVP RESISTENTE a penicilina y SENSIBLE a aminoglucósido y vancomicina

AHA	Sociedad Europea de Cardiología	British Society for Antimicrobial Chemotherapy
Resistencia Intrínseca a Penicilina	Resistencia Intrínseca a Penicilina	
Y	Y	O
<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15mg/kg/12h durante 6 semanas Gentamicina 1 mg/kg/iv/8h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 15mg/kg/12h durante 6 semanas Gentamicina 1 mg/kg/iv/8h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 1g/iv/12h durante 6 semanas Teicoplanina 10mg/kg/iv/24h durante 6 semanas. Gentamicina 1mg/kg/iv/8h durante 6 semanas
Productores de Beta-lactamasa	Productores de Beta-lactamasa	
O	O	
Y	Y	
<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina sulbactam 3g/iv/6h durante 6 semanas Vancomicina 15mg/kg/12h durante 6 semanas Gentamicina 1 mg/kg/iv/8h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina sulbactam 3g/iv/6h durante 6 semanas Amoxicilina 50mg/kg/iv/6h durante 6 semanas. Gentamicina 1 mg/kg/iv/8h durante 6 semanas 	

Tabla 1.21: Tratamiento antibiótico Enterococo EIVN y EIVP resistente a penicilina, aminoglucósido y vancomicina

AHA	Sociedad Europea de Cardiología	Society for Antimicrobial Chemotherapy
<i>E. faecium</i>	Linezolid 600mg/iv/12h durante 8 semanas	O
<ul style="list-style-type: none"> Linezolid 600mg/iv/12h durante 8 semanas 		<ul style="list-style-type: none"> Linezolid 600mg/iv/12h durante 6 semanas
<i>E. faecalis</i>		
Y	Y	
<ul style="list-style-type: none"> Imipenem 500 mg/iv/6h durante 8 semanas Ampicilina 2g/iv/4h durante 8 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Daptomicina 10 mg/Kg/iv/24h Ampicilina 50mg/kg/iv/6h durante 8 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Teicoplanina 10mg/kg/iv/24h durante 6 semanas.
O		
Y		
<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2g/iv/12h durante 8 semanas Ampicilina 2g/iv/4h durante 8 semanas 		

Estafilococos: El éxito de la terapia antibiótica depende de múltiples factores, como por ejemplo, si se trata de un coagulasa negativo o no, de la sensibilidad del mismo o de si se trata de una válvula nativa o protésica.

Tabla 1.22: Tratamiento antibiótico Estafilococo EIVN:

AHA	British Society For Antimicrobial Chemotherapy	Sociedad Europea de Cardiología
Sensible a oxacilina	Sensibles a Meticilina	Sensibles a meticilina
Oxacilina 3g/iv/6h durante 6 semanas Gentamicina 3mg/kg/iv/24h durante 3 días (opcional) O Cefazolina 2 g/iv/8h durante 6 semanas Gentamicina 1.5 mg/kg/iv/12h durante 3 días (opcional)	Flucoxacilina 2g/iv/6h durante 6 semanas Flucoxacilina 2g/iv/4h si >85 kg	Oxacilina o cloxacilina o flucoxacilina 3g/iv/6h durante 4-6 semanas O Cotrimoxazol 1200-240mg/iv/6h + clindamicina 600mg/iv/8h.
Resistente a oxacilina	Resistentes a Meticilina	Resistentes a Meticilina
Vancomicina 15mg/kg/iv/12h durante 6 semanas (no superar los 2g en 24h)	Vancomicina 1g/iv/12h durante 4 semanas Y Rifampicina 300-600 mg/v.o/12h durante 4 semanas	Vancomicina 15mg/iv/12h durante 4-6 semanas O Daptomicina 10 mg/Kg/24h O Cotrimoxazol 1200-240mg/iv/6h + clindamicina 600mg/iv/8h.

Tabla 1.23: Tratamiento antibiótico Estafilococo EIVP:

AHA	British Society For Antimicrobial Chemotherapy	Sociedad Europea de Cardiología
Sensibles a oxacilina	Sensibles a oxacilina	Sensibles a meticilina
Oxacilina 3g/iv/6h durante 6 semanas O Cefazolina 2g/iv/8h durante 6 semanas O Vancomicina 15mg/12h/iv + Rifampicina 300mg/8h/iv o v.o durante 6semanas + Gentamicina 1.5mg/kg/iv/12h durante 2 semanas.	Flucoxacilina 2g/iv/6h durante 6 semanas + Rifampicina 300-600mg/12h/v.o + Gentamicina 1.5 mg/kg/12h	Oxacilina o cloxacilina 3g/iv/6h durante 6 semanas O Rifampicina 400mg/iv o v.o/8h durante 6 semanas Y Gentamicina 3mg/kg/24h durante 2 semanas
Resistente a Oxacilina	Resistente a Oxacilina	Resistente a Meticilina
Vancomicina 15mg/12h/iv durante 6 semanas Y Rifampicina 300mg/iv o v.o/8h durante 6 semanas Y Gentamicina 1.5mg/kg/iv/12h durante 2 semanas	1. Si vancomicina CMI<2 mg/dl Vancomicina 1g/12h/iv durante 6 semanas + Rifampicina 300-600mg/ v.o/12h durante 6 semanas + Gentamicina 1 mg/kg/iv/12h durante 2 semanas 2. Si Vancomicina CMI>2 Daptomicina 6mg/kg/iv/24h durante 6 semanas + Rifampicina 300-600mg/12h/v.o durante 6 semanas + Gentamicina 1mg/kg/iv/12h durante 2 semanas.	Vancomicina 15mg/12h/iv durante 6 semanas Y Rifampicina 400mg/iv o v.o/8h durante 6 semanas Y Gentamicina 3mg/kg/iv/24h durante 2 semanas

HACEK: Guardan relación con el 5-10% de EIVN y su lentitud en el crecimiento hace que muchas veces sean sinónimo de EI con cultivos negativos aunque hoy en día con los sistemas automatizados estas bacterias se detectan con facilidad en un plazo de 5 días aproximadamente. En el momento actual, estas bacterias han adquirido la capacidad de producir beta-lactamasa y por tanto ya no son tan sensibles a la ampicilina, sin embargo, si lo son a las cefalosporinas de tercera generación [Das M, y col. 1997].

Tabla 1.24: Tratamiento antibiótico HACEK EIVN.

AHA	British Society For Antimicrobial Chemotherapy	Sociedad Europea de Cardiología
<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2g/iv/24h durante 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2 g/iv/24h durante 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2 g/iv/24h durante 4 semanas
<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 3g/iv/6h durante 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 2g/iv/4h durante 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 2g/iv/4h durante 4 semanas más gentamicina 1mg/kg/iv/8h durante 4 semanas
<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacino 400mg/iv/12h durante 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1mg/kg/iv/12h durante 2 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacino 400mg/iv/12h durante 4 semanas.

Tabla 1.25: Tratamiento antibiótico HACEK EIVP.

AHA	British Society For Antimicrobial Chemotherapy	Sociedad Europea de Cardiología
<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2g/iv/24h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2g/iv/24h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2g/iv/24h durante 6 semanas
<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 3g/iv/6h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 2g/iv/4h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina 2g/iv/4h durante 4 semanas más gentamicina 1mg/kg/iv/8h durante 6 semanas
<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacino 400mg/iv/12h durante 6 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicina 1mg/kg/iv/8h durante 2 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacino 400mg/iv/12h durante 6 semanas

Hongos: Guardan relación con 2%-4% de todas las EI [Falcone M, y col. 2009] y suele ser más frecuente en pacientes con prótesis valvulares pero también pueden diagnosticarse en pacientes ADVP, neonatos e inmunocomprometidos. Según las guías de ESC de 2015, para Candida es de primera elección la anfotericina B con o sin fluticasona o Anidulafungina 100-200mg/día. En caso de que se trate de un Aspergillus, es de primera elección el voriconazol endovenoso. Se reserva el fluconazol 400 mg al día para pacientes estables y cepas sensibles al fármaco.

Hemocultivos negativos:

El tratamiento antibiótico debe cubrir bacterias Gram positivas y Gram negativas. Según la AHA, recomiendan ampicilina-sulbactam más gentamicina o vancomicina más gentamicina más ciprofloxacino durante 4-6 semanas. La Sociedad Británica de Cardiología y la ESC, por el contrario, recomiendan vancomicina durante 4-6 semanas más gentamicina durante 2 semanas.

Tratamiento quirúrgico:

A pesar de que en numerosas ocasiones el tratamiento antibiótico es exitoso, muchos pacientes siguen muriendo; es por ello que la EI complicada por daños valvulares se ha convertido en una enfermedad fundamentalmente quirúrgica.

A finales de los años 60 empieza a surgir la cirugía precoz como respuesta a la mayoría de los casos graves de EI que se asocian a insuficiencia cardíaca [Thuney F, y col. 2012]. En una revisión sistemática de 15 ciudades de 7 países se vio como desde 1969 a 2000 ha aumentado en un 7% los casos de EI que fueron a cirugía y como mejoró la supervivencia de estos pacientes [Tleyjeh IM, y col. 2007]. Sin embargo, todavía no se ha publicado ningún estudio randomizado que pueda confirmar estos datos. Por eso, en el momento actual sigue siendo muy difícil decidir quién es tributario a cirugía cardíaca y en qué momento. En principio la edad no se considera una contraindicación si ésta fuera necesaria.

La causa más frecuente de intervención quirúrgica suele ser la insuficiencia cardíaca o la inestabilidad hemodinámica secundaria a insuficiencia mitral o aórtica y suelen ir en los siete primeros días del inicio del tratamiento antibiótico. También los con las características valvulares como los abscesos, fístulas, vegetaciones >10mm;

embolismos recurrentes [Prendergast BD, y col. 2010; Rostagno C, y col. 2010], así como la infección incontrolada [Baddour LM, y col. 2005; Habib G, y col. 2009; Thuney F, y col. 2010 (b)].

La decisión quirúrgica urgente se hace más difícil en aquellos pacientes que tienen un pronóstico neurológico incierto. [Karth GD, y col. 2002].

Tabla 1.26: Indicación de cirugía.

	Tiempo	Recomendación	Evidencia
Insuficiencia cardíaca			
El aórtica o mitral con insuficiencia valvular grave/ obstrucción valvular que causa edema pulmonar refractario o shock cardiogénico	<24h	I	B
El aórtica y mitral con fistula hacia cualquier cámara cardíaca o pericardio que produzca edema pulmonar o shock	<24h	I	B
El aórtica o mitral con insuficiencia grave u obstrucción valvular e IC persistente o signos ecográfico de pobre tolerancia hemodinámica (cierre precoz de la válvula mitral o hipertensión pulmonar)	1-7 días	I	B
El aórtica o mitral con insuficiencia grave pero sin insuficiencia cardíaca	1-2 semanas	Ila	B
Infección incontrolada			
Infección local incontrolada (absceso, falso aneurisma, fístula, vegetación grande)	1-7 días	I	B
Fiebre persistente o cultivos positivos después de 7-10	1-7 días	I	B
Infección causada por hongos o gérmenes multirresistentes	1-14 días	I	B
EIVP producida por Staphylococcus o bacilos Gram negativos no HACEK			
Prevención de embolismos			
El aórtica o mitral con vegetación >10mm asociada de uno o más eventos embólicos a pesar de tratamiento antibiótico	1-7 días	I	B
El aórtica o mitral con vegetación >10mm asociada de insuficiencia cardíaca, infección persistente o abscesos	1-7 días	I	C
Verruga aislada >30mm	1-7 días	Ila	B
Verruga aislada >15 mm	1-7 días	IIf	C

Anticoagulación: Parece razonable, al menos temporalmente, suspender el tratamiento anticoagulante, sobretodo, en aquellos que han desarrollado síntomas a nivel del sistema nervioso central compatibles con émbolos o ictus. Esto se debe al alto riesgo de transformación hemorrágica o rotura de aneurisma micótico. La anticoagulación aumenta el riesgo de que los infartos embólicos se transformen en hemorrágicos. Dicha transformación puede ocurrir en las primeras 2 semanas [Rick A, y col. 2014].

1.10: Justificación:

En base a lo expuesto en la introducción, podemos afirmar que la EI representa una enfermedad grave y heterogénea en cuanto a su presentación, perfil microbiológico y evolución clínica.

Existe actualmente un desconocimiento en nuestra comunidad sobre la epidemiología, etiología, evolución y tratamiento de esta patología, dada la ausencia de publicaciones al respecto.

Además, recientemente se ha creado un equipo multidisciplinar en el Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, formado por intensivistas, internistas, cardiólogos, microbiólogos y cirujano cardiaco, sin que se sepa si su actuación se ha visto traducida en una mejoría de los resultados del tratamiento.

Por otra parte, no está estudiado como prever qué pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento intensivo precoz. La utilización de puntuaciones de gravedad validadas en el momento del diagnóstico pueden ser de potencial ayuda y servir para una comparación fidedigna con otras series de pacientes con endocarditis infecciosa.

Pretendemos mediante el presente trabajo dar luz a todas estas incógnitas.

Capítulo 2. Objetivos:

2.1: Objetivos generales.

Describir las características clínicas, microbiológicas y la evolución de los casos de EI que ingresan en los hospitales de tercer nivel de Canarias en estas primeras décadas del siglo XXI, tomando como referencia uno de los cuatro hospitales universitarios que existen en el archipiélago: el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, en Tenerife.

2.2: Objetivos específicos.

- Analizar las características clínico-epidemiológicas en comparación con otras áreas demográficas de España y del mundo.
- Estudiar la capacidad pronóstica de las variables clínico-epidemiológicas sobre la evolución de la enfermedad y en particular, sobre la mortalidad hospitalaria.
- Valorar la utilidad clínica de los marcadores de gravedad utilizados en la Unidad de Medicina Intensiva.
- En el caso de comprobar esa utilidad, establecer cuál es el punto de corte para cada marcador, a partir del cual aumenta la mortalidad de los pacientes de EI y que por tanto indica la necesidad de un manejo clínico intensivo.
- Comprobar si existen otras pruebas diagnósticas o factores clínicos precoces que puedan mejorar la estratificación del riesgo y permitir un tratamiento más efectivo de estos pacientes.
- Comparar los resultados clínicos obtenidos durante los periodos pre y poscreación de un grupo de trabajo para el manejo de la endocarditis infecciosa.

Capítulo 3. Material y métodos:

3.1: Material y métodos.

Realizamos un estudio observacional reclutando una serie de casos prospectivos, incluyendo a todos los pacientes mayores de edad, que cumplieran los criterios de endocarditis infecciosa definitiva y posible de acuerdo con los criterios de Duke modificados [Durack DT, y col. 1994]; diagnosticados de forma consecutiva en el Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria (HUNSC) entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de julio de 2015.

El HUNSC es un centro de tercer nivel con 824 camas funcionantes, que cubre la mayor parte de la población de la Isla de Tenerife (493.145 personas) y que es el hospital de referencia de las Islas de La Gomera y El Hierro.

Las variables clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y relacionadas con el tratamiento se incluyeron en una base de datos anónima para su posterior análisis. El periodo de seguimiento comprende el periodo de ingreso incluyendo el periodo postoperatorio en caso de requerir cirugía.

En todos se elaboró una historia clínica que incluía sus antecedentes patológicos, datos demográficos y clínicos; estudio microbiológico, variables ecocardiográficas (se realizó ETT a todos los pacientes y ETE a aquellos con alta sospecha de EI pero cuya ETT no fue concluyente, también en aquellos que presentaron complicaciones mecánicas. En el estudio ecocardiográfico transtorácico y transesofágico se consideró la localización de las vegetaciones; en caso de que estuvieran presentes: una nueva insuficiencia valvular igual o mayor de 2/4, la aparición de una nueva dehiscencia protésica y el desarrollo de complicaciones perianulares (abscesos, pseudoaneurismas o fistulas), desarrollo de complicaciones de la enfermedad y la valoración del estado de gravedad siguiendo la puntuación de las escalas APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) [Knaus WA, y col. 1985], SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) [Le Gall JR, y col. 1993] y SOFA (Sequential-related Organ Failure Assessment) [Vincent JL, y col. 1996].

La comorbilidad se estima mediante el índice de Charlson [Charlson ME, y col. 1987] y el riesgo quirúrgico a través de Euroscore II (European system for cardiac operative risk evaluation) [Nashef S.A.M, y col. 2012].

En todos los pacientes se extrajeron al menos dos hemocultivos y se realizó serología para *Brucella*, *Legionella*, *Mycoplasma* y *Coxiella burnetti* en caso de hemocultivos negativos y/o bajo el criterio del médico responsable. También se realizó PCR de la válvula nativa y/o protésica en aquellos sometidos a cirugía desde el año 2011.

Se valoró la idoneidad del tratamiento antibiótico definitivo empleado en función de las guías vigentes en el momento del diagnóstico.

3.2: Definiciones.

I. Endocarditis infecciosa:

A. Endocarditis aguda y subaguda: Siendo clasificadas como agudo aquel episodio de menos de 2 semanas de evolución desde la aparición de los primeros signos y síntomas.

B. Endocarditis recurrente. Incluimos:

1. Recaída: La repetición de episodios de EI causada por el mismo microorganismo menos de 6 meses después del episodio inicial.

2. Reinfección: Infección con un microorganismo diferente o la repetición de episodios de EI causada por el mismo microorganismo más de 6 meses después del episodio inicial.

C. Endocarditis relacionada con la atención sanitaria: aquella que se adquiere como consecuencia de un contacto estrecho con el sistema sanitario y a su vez se pueden clasificar en:

1. EI nosocomial las que cuyos signos y síntomas aparecen en las 48-72 horas posteriores al ingreso hospitalario [Acar J, y col. 1995; Evelyn E, y col. 2007; Ivert TSA, y col. 1984].

2. EI nosohusiales las que se producen en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario pero además, se ha recibido cuidados de enfermería, medicación intravenosa, quimioterapia intravenosa o hemodiálisis 30

días antes del inicio de la clínica o cuando se ha estado ingresado en un hospital de agudos 90 días antes del inicio de los síntomas o se reside en un centro sociosanitario [Murdoch DR, y col. 2009].

D. Endocarditis en ADVP: EI en un usuario activo de inyecciones de droga sin fuente alternativa de infección .

II. Comorbilidad y gravedad de la infección:

A. Índice de comorbilidad de Charlson [Charlson ME, y col. 1987].

B. Índices de gravedad: SAPS II, APACHE II, SOFA Score (se calcularon en las primeras 24h de su ingreso en cualquier servicio del hospital y en las primeras 24h de su ingreso en UMI).

C. Diabetes mellitus.

D. Cardiopatía predisponente: Portadores de válvula.

III. Localización de la infección: Se considera la localización en función de la estructura cardíaca que presenta imagen ecocardiográfica compatible con vegetación, rotura valvular, absceso, pseudoaneurisma, fistula o nueva dehiscencia en caso de infección de prótesis valvular.

A. Endocarditis protésica:

1. Precoz: la que ocurre en el primer año

2. Tardía: la que sucede después del año del recambio valvular.

B. Endocarditis sobre dispositivos implantables: Marcapasos, desfibrilador automático implantable.

IV. Complicaciones:

A. Insuficiencia cardíaca: Consideramos la insuficiencia cardíaca de reciente comienzo o el empeoramiento de una insuficiencia cardíaca previa, con clase III y IV de la New York Heart Association (NYHA).

B. Insuficiencia renal: Se consideró el desarrollo de insuficiencia renal aguda siguiendo los criterios de RIFLE [Bellomo R, y col. 2004].

C. Ictus, el embolismo periférico, así como los aneurismas micóticos debían constatarse mediante pruebas de imagen como el TC, RM o ecografía.

D. Shock séptico: presión arterial sistólica es ≤ 90 mmHg, tensión arterial media menor de 70 mmHg o una reducción de 40 mmHg de la tensión arterial sistólica basal, que no remonta tras infusión de volumen y que requiere el uso de drogas vasoactivas y el síndrome de disfunción multiorgánica cuando se asocia el fallo de ≥ 2 órganos que impiden mantener la homeostasis ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$, diuresis < 0.5 mL/kg/h después de 2 horas de resucitación volumétrica adecuada, aumento de la creatinina > 0.5 mg/dL, INR > 1.5 o TTPa > 60 s, Íleo paralítico. Trombocitopenia $< 100,000 \mu\text{L}^{-1}$) bilirrubina total > 4 mg/dL o $70 \mu\text{mol/L}$) [Dellinger R P, y col. 2013].

E. Complicaciones perianulares, que se diagnostican por ecografía o durante la cirugía:

1. abscesos
2. pseudoaneurismas
3. fístulas

V. Cirugía:

A. Según el momento de la cirugía la definimos como:

1. Emergente: se refiere a aquella que se realizó en las primeras 24 horas tras el establecimiento de la indicación. A su vez, se subdivide en: inicial, cuando desde el ingreso se establece la indicación y precipitado, cuando se produce una complicación durante la evolución hospitalaria que provoca que la cirugía se realice en un periodo inferior a 24h.
2. Precoz: La que se realiza en las primeras dos semanas del diagnóstico de la enfermedad.

B. Razón para la cirugía:

1. Insuficiencia cardíaca: Por edema pulmonar persistente, shock cardiogénico o mala tolerancia hemodinámica secundaria a una complicación mecánica.
2. EI aórtica o mitral con regurgitación grave y sin insuficiencia cardíaca
3. Infección incontrolada:
 - a) Fiebre persistente: ≥ 7 días de fiebre después del inicio del tratamiento antibiótico y hemocultivos positivos $> 7-10$ días.
 - b) Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fistula, vegetación en aumento).
 - c) Infección causada por hongos u organismos multirresistentes
4. Prevención de embolias.

C. Riesgo quirúrgico. Euroscore II (European system for cardiac operative risk evaluation) [Nashef S.A.M, y col. 2012].

VI. Exitus: La mortalidad intrahospitalaria es la que se produce por cualquier causa durante el ingreso.

3.3: Estudio comparativo con otras poblaciones.

Se realiza una revisión sistemática de la literatura para llevar a cabo una comparación de la epidemiología, perfil microbiológico, clínico y evolutivo de la enfermedad con otras áreas geográficas.

3.4: Análisis estadístico.

Las variables continuas se resumieron con la media \pm desviación estándar cuando tenían distribución normal o con la mediana (rango intercuartílico) cuando no lo eran. La normalidad de la distribución de las variables continuas se exploró mediante el test de

Kolmogorov-Smirnoff. Las comparaciones de dos grupos se efectuaron con el test de la t de Student para muestras independientes o el de la U de Mann Whitney cuando no había normalidad.

Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (porcentaje) y se compararon con el test de la Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher en caso de ser necesario.

Se ajustaron modelos de regresión logística binaria con la muerte intrahospitalaria como variable dependiente, incluyendo en el modelo aquellos factores de trascendencia pronóstica. En estos modelos se testó la bondad del ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la capacidad discriminativa mediante el estadístico C .

Las curvas ROC de tipo II se emplearon para averiguar el mejor punto de corte de los marcadores pronósticos. Todo el trabajo estadístico se desarrolló con el paquete SPSS (versión 20.0). Los datos se presentan como porcentaje o como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), según proceda.

Se determina la normalidad en la distribución de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff. Para compararlas se utiliza el test de la t de Student para datos no apareados o el de la U de Mann Whitney cuando sea apropiado.

Las variables categóricas se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje) y se compararan con el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en caso de ser necesario.

Se realizó un test de regresión logística binaria con la muerte intrahospitalaria como variable dependiente, incluyendo en el modelo aquellos factores de trascendencia pronóstica.

Se efectuó la prueba de bondad del ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la capacidad discriminativa mediante el estadístico C .

El análisis se desarrolla con el paquete estadístico SPSS (versión 20.0).

Capítulo 4. Resultados:

4.1: Resultados generales.

4.1.1: Incidencia estimada y evolución temporal en el número de casos.

Desde Enero de 2005 hasta Julio de 2015 fueron diagnosticados de forma consecutiva 204 episodios de EI definitiva o probable en 195 pacientes, siguiendo los criterios de Duke modificados.

Teniendo en cuenta que la población de referencia media para el periodo de estudio fue de 436.887 habitantes y que de estos casos, 2 correspondían a pacientes no residentes en nuestro área de referencia, estimamos que la incidencia es de 3,7 casos/100.000 hab/año.

La figura 4.1 representa el número de casos diagnosticados desde 2005 hasta 2014. Hay una media de 19 episodios anuales, con un mínimo de 9 en 2009 y un máximo de 29 en 2014.

Para intentar explicar estas variaciones, dividimos los casos en función de la relación con la asistencia sanitaria (figura 4.2). En 2009 hubo un 22.2% de casos EIAAS en contraste con 2014, donde la proporción alcanzó el 48.3%.

Figura 4.1: Número de casos de EI desde 2005 hasta 2014.

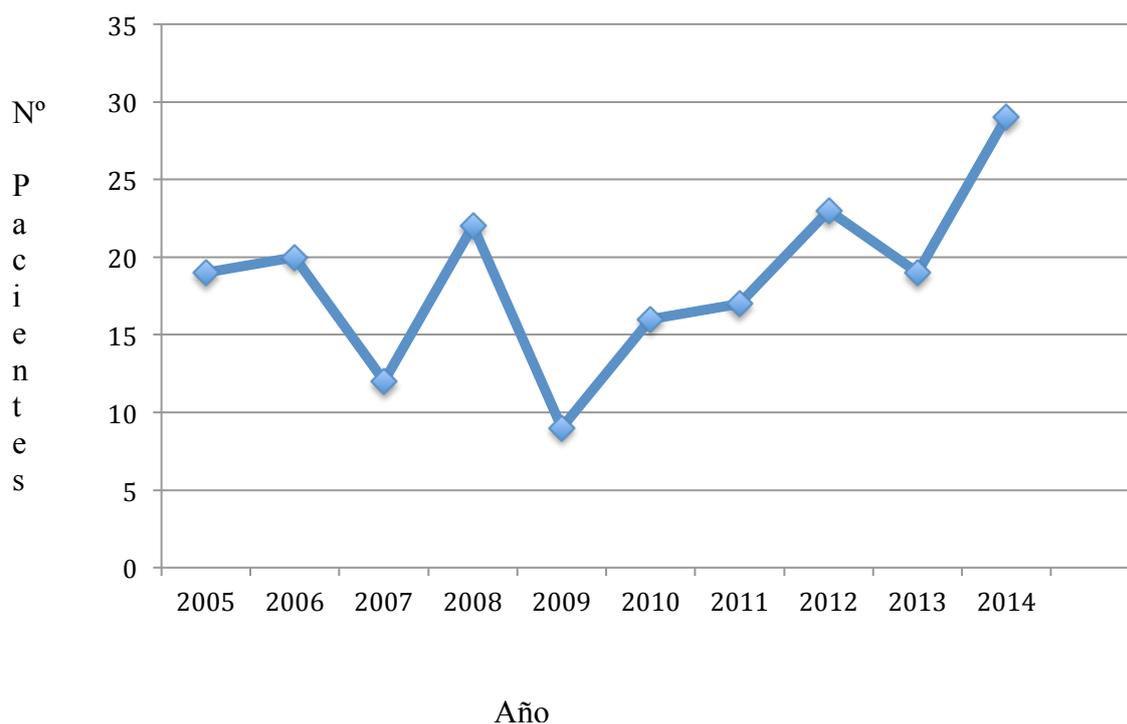
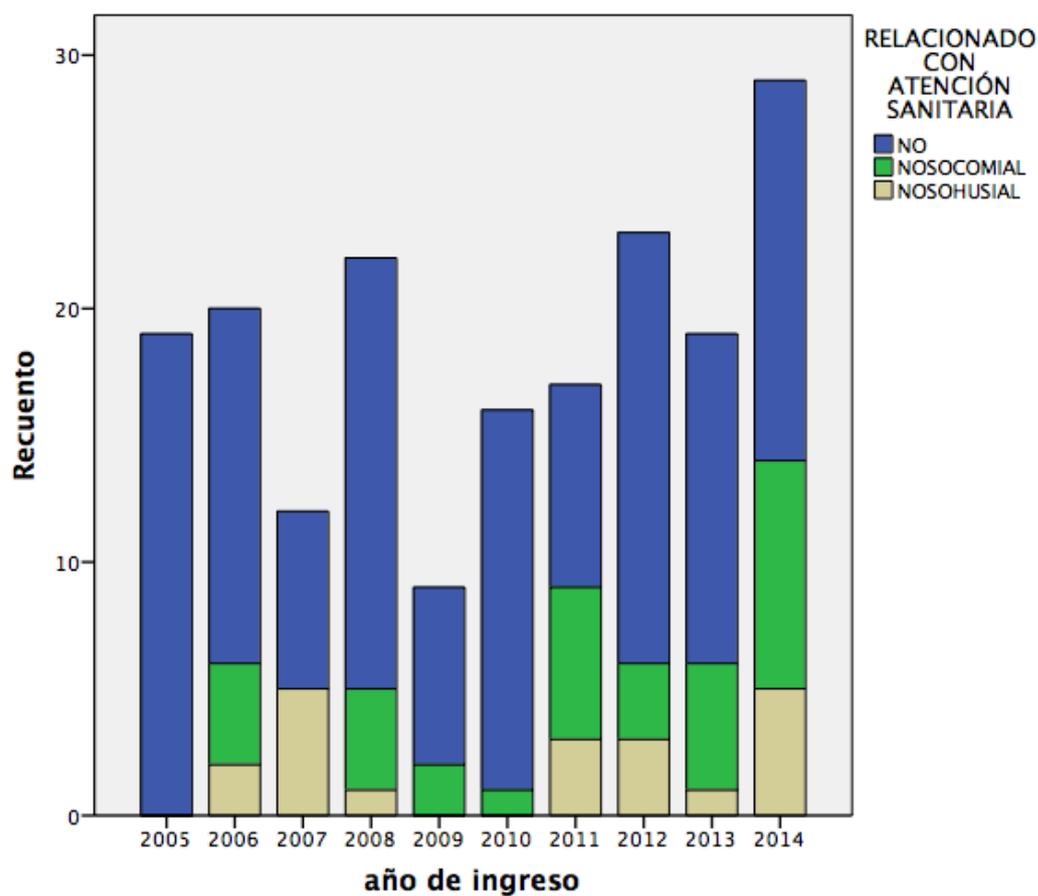


Figura 4.2: Distribución de EIAAS por años.



4.1.2: Características clínicas basales de la serie.

La proporción hombre: mujer fue de 3.4:1 y la mediana de edad de 65 años; se relacionaron con la asistencia sanitaria 59 episodios (28.9%); 8 (3.9%) eran ADVP, 65 (31.9%) eran diabéticos y el 12.3% de los pacientes estaban en programa de diálisis (Tabla 4.1).

Tabla 4.1: Características clínicas basales de la serie (n = 204)

Edad	65 (52-74)
Sexo	
Hombres	158 (77.5%)
Mujer	46 (22,5)
Duke definitivo	195 (95.5%)
Duke posible	9 (4.5%)
EI Asistencia Sanitaria	
NO	145 (71.1%)
Nosocomiales	36 (17.6%)
Nosohusiales	23 (11.3%)
ADVP	8 (3.9%)
Diabetes mellitus	
ADO	42 (20.6%)
Insulinodependientes	23 (11.3%)
Hemodiálisis crónica	13 (12.3%)

A todos los pacientes se les realizó ETT y ETE al 73% de los casos, pero se alcanzó el diagnóstico de EI gracias al ETE en 87 (42.6%). En la mayoría de episodios (65.7%) se desconocía la puerta de entrada, predominando la infección de catéter como foco de la enfermedad cuando éste fue identificado.

La forma predominante de debut fue la fiebre o la sepsis y se desarrollan los síntomas en las dos semanas previas en el 52% de los casos (Tabla 4.2).

Tabla 4.2: Características generales n = 204

ETE	149 (73%)
Diagnóstico ETE	87 (42.6%)
Puerta de entrada	
Desconocido	134 (65.7%)
Dental	12 (5.9%)
Catéter	32 (15.9%)
Marcapasos	8 (3.9%)
Digestiva	5 (2.5%)
Otros	13 (6.4%)
Debut	
Fiebre/Shock Séptico	155 (77.1%)
ICC/Shock cardiogénico	34 (16.9%)
Embolismos	12 (6%)
Presentación	
Aguda	106 (52%)
Subaguda	98 (48%)
EI Recurrente	17 (8.3%)

En la mayoría de los episodios, el servicio de ingreso inicial fue el de Cardiología (40.2%), seguido de Medicina Interna con el 23.5% y la Unidad de Medicina Intensiva con el 21.6% de los casos (tabla 4.3). La tabla 4.4 muestra las puntuaciones de gravedad y de comorbilidad de los pacientes al ingreso.

Tabla 4.3: Servicio de ingreso inicial.

Medicina Interna	48 (23.5%)
Cardiología	82 (40.2%)
UMI	44 (21.6%)
Otros	30 (14.7%)

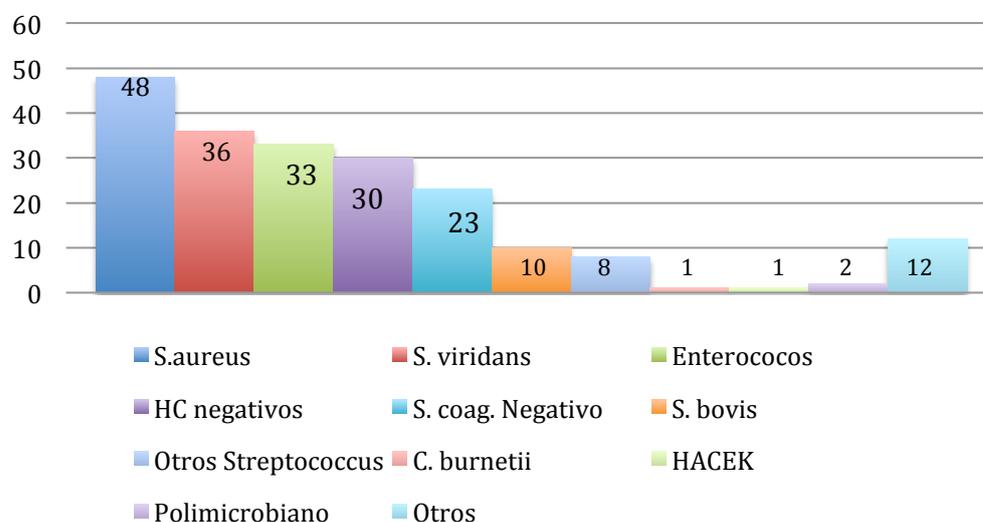
Tabla 4.4: Marcadores de gravedad y comorbilidad al ingreso.

APACHE II	10 (7-16)
SAPS II	24 (18-32)
SOFA Score	1 (0-4)
Índice Charlson	4 (2-6)

4.1.3: Características microbiológicas.

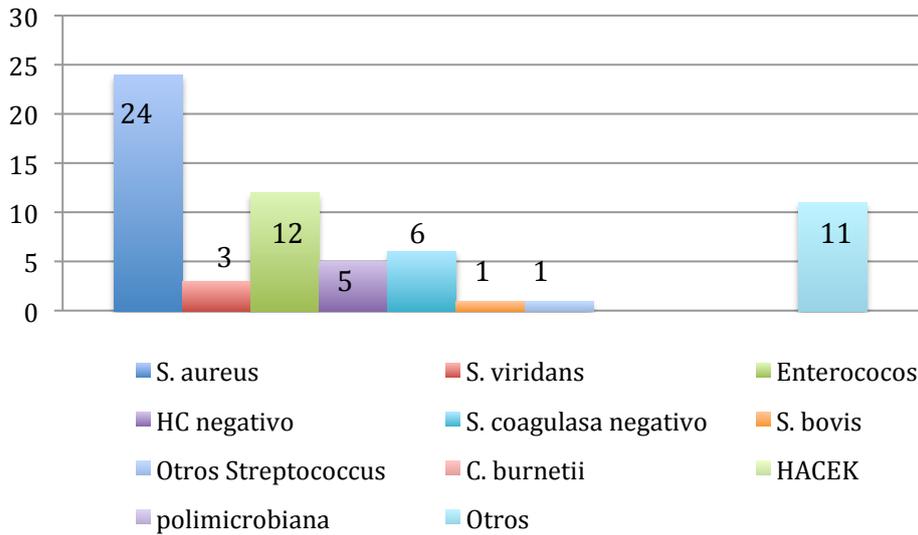
El microorganismo más frecuente es el *S. aureus* con 48 casos (23.53%), seguido del *S. viridans* con 36 casos (17.65%) y los enterococos con 33 casos (16.17%). En 30 casos (14.7%) no logró identificarse ningún agente causal. (Figuras 4.3).

Figura 4.3: Microorganismos relacionados con la EI en la serie general.



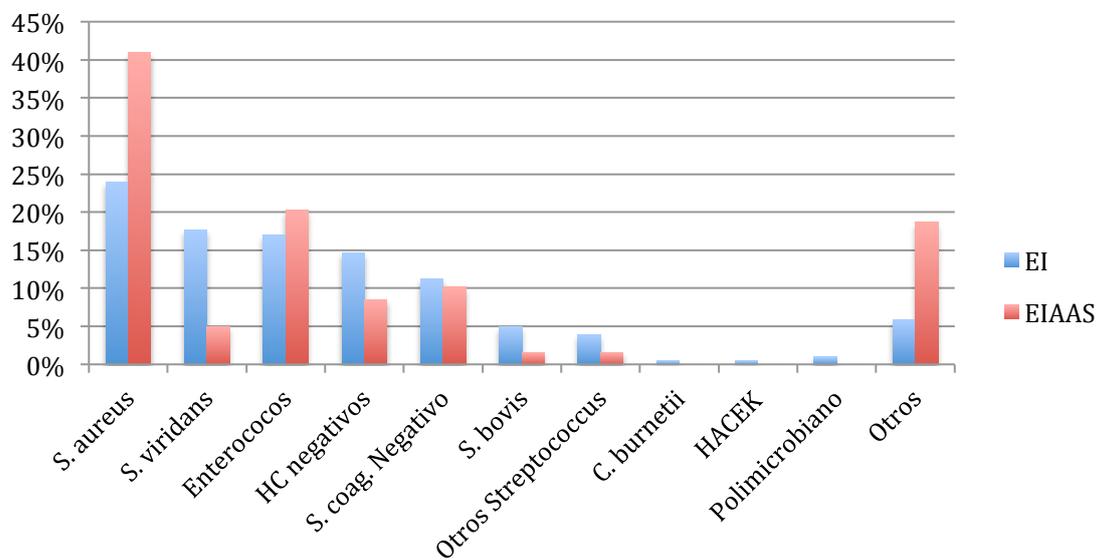
Debido a las características especiales de la EIASS, se detallan en la figura 4.4 las bacterias relacionadas con los episodios. *S. aureus* también es el germen más frecuente pero le siguen el enterococo y el *S. coagulasa negativo*.

Figura 4.4. Microorganismos relacionados con la EIAAS.



En la figura 4.5 realizamos una comparación entre los microorganismos causales en la EI en general y los asociados a la EIAAS. Observamos que en ambos casos, el *S. aureus* es la bacteria culpable con mayor frecuencia, pero en la EIAAS la proporción es alcanza el 40,67% (p 0.010).

Figura 4.5: Comparación de microorganismos entre EI comunitaria y EIAAS.



4.1.4: Características anatómicas y ecocardiográficas.

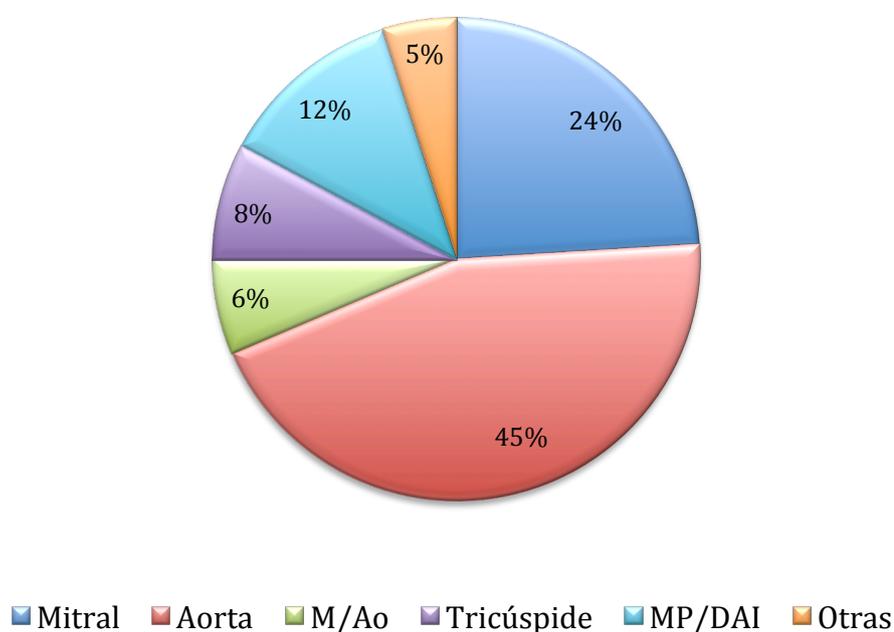
En el 78.4% de casos la EI asentó en el lado izquierdo del corazón, siendo la válvula aórtica la estructura más frecuentemente afectada (45% de casos).

La EI protésica representa el 23% de los episodios y el 31.9% de ellas se presentaron en el primer año tras la cirugía. Las infecciones de dispositivos implantables alcanzan el 12% de los casos (Tabla 4.5 y figura 4.6).

Tabla 4.5: Características anatómicas (n=204).

EIVN	157 (77%)
EIVP	47 (23%)
Precoz	15 (31.9%)
Tardía	32 (68.1%)
EI Izquierda	160 (78.4%)
Presencia de vegetación	173 (84.8%)

Figura 4.6: Localización de la vegetación.



4.1.5: Cardiopatía predisponente y complicaciones valvulares.

En el 34.8% de los casos con EI no se identificó cardiopatía predisponente. La válvula aórtica bicúspide representa la valvulopatía predisponente más frecuente, seguido de la estenosis aórtica y del prolapso mitral. La enfermedad sobre válvula reumática representa el 5.8% de los casos. (Tabla 4.6).

Tabla 4.6: Cardiopatía predisponente (n=204).

NO	71 (34.8%)
Valvulopatía nat	51 (25%)
- Ao. Bicúspide	15 (29.4%)
- Estenosis Ao	12 (23.5%)
- Prolapso mitral	12 (23.5%)
- Reumática	3 (5.9%)
- Otros	9 (17.6%)
Válvula protésica	47 (23%)
MP/DAI	24 (11.8%)
Congénita	6 (2.9%)
MHO	5 (2.5%)

Con respecto a las complicaciones valvulares, el 51.5% presenta insuficiencia valvular de grado mayor o igual 2/4; el 25.5% sufrió afectación anular; siendo la más frecuente el absceso. El 7.8% presentó dehiscencia protésica. (Tabla 4.7).

Tabla 4.7: Complicaciones valvulares (n= 204)

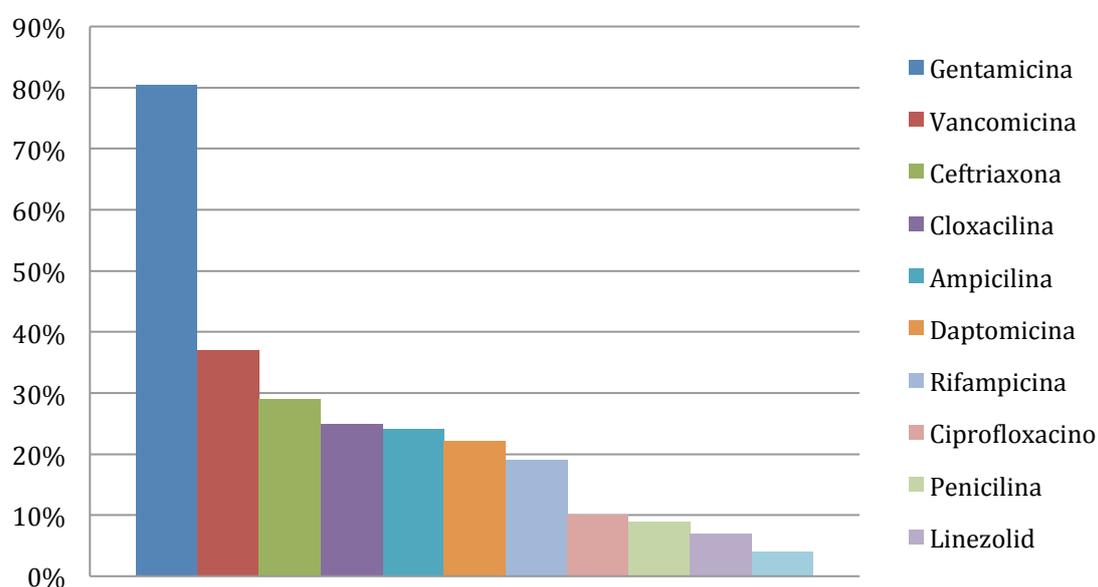
Anulares	52 (25.5%)
- Absceso	36(17.6%)
- Fístula	10 (5%)
- Pseudoaneurisma	6 (3%)
Dehiscencia protésica	16 (7.8%)
Insuficiencia valvular ($\geq 2/4$)	105 (51.5%)

4.1.6: Tratamiento antibiótico.

El antibiótico que más se prescribió fue la gentamicina (80,3%), seguido de la vancomicina (37,2%), ceftriaxona (29,4%) y cloxacilina (25,5%). Es importante destacar que en los últimos años el uso creciente de la daptomicina (22,5%). (Figura 4.7).

En el 63.7% de los casos el tratamiento que se administró siguió las guías vigentes del momento.

Figura 4.7. Antibioterapia



4.1.7: Indicación y momento de la cirugía.

Requirieron tratamiento quirúrgico el 52.9% de los casos, con una mediana de Euroscore II de 4.2 (1.91-10.5).

Fueron emergentes el 27.8% y precoces el 32.4% de las intervenciones (Tabla 4.8).

La causa más frecuente para la intervención fue la insuficiencia cardiaca congestiva/shock cardiogénico, seguido de la insuficiencia valvular severa y la afectación anular. (Figura 4.8).

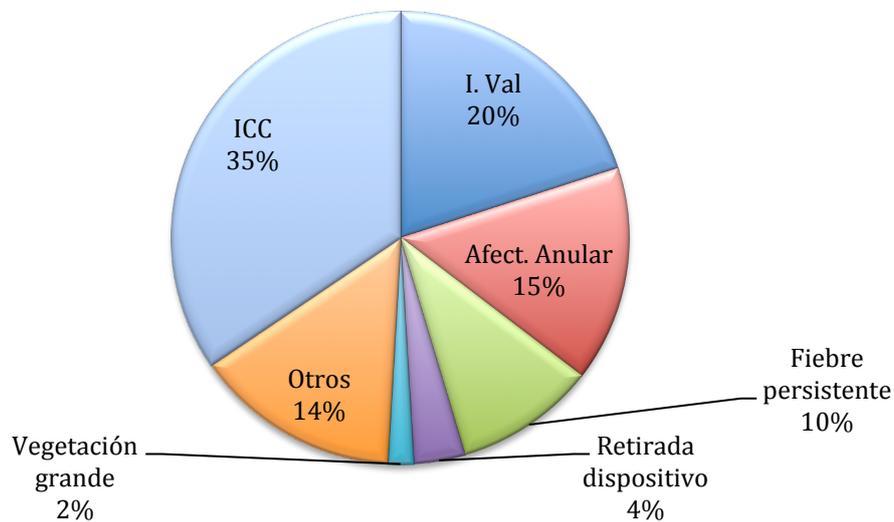
En el 8.8% de los casos el paciente no fue intervenido a pesar de tener indicación por rechazo del enfermo o por tener una elevada comorbilidad.

Tabla 4.8: Momento de la cirugía

No	93 (45.6%)
Si	111 (54.4%)
Precoz	35 (32.4%)
Emergente	30 (27.8%)
-Inicial	14 (46.7%)
-Precipitado	16 (53.3%)
Tiempo a cirugía*	13 (7-21.5)
Euroscore II	4.2 (1.96-10.5)
Rechazo cirugía	18 (8.8%)

* Días tras el diagnóstico.

Figura 4.8: Causa de la cirugía.



4.1.8: Complicaciones médicas y *exitus*.

La complicación que se presenta con mayor frecuencia durante el transcurso de la enfermedad es la insuficiencia renal aguda, seguido de los embolismos periféricos, la persistencia de sepsis y el ictus (tabla 4.9).

La mortalidad global de la serie durante el periodo de estudio es del 35.8%

La causa más frecuente de *exitus* fue la sepsis persistente/shock séptico, seguido de la insuficiencia cardiaca congestiva/shock cardiogénico. (Tabla 4.10).

Tabla 4.9: Complicaciones médicas.

IC	97 (47.5%)
IRA	93 (45.6%)
Embolismos periféricos	72 (35.3%)
Persistencia sepsis	62 (30.4%)
Ictus	42 (20.6%)
Exitus	73 (35.8%)

IC: Insuficiencia cardiaca; IRA: Insuficiencia renal aguda.

Tabla 4.10: Causa de *exitus*.

ICC/Shock Cardiogénico	10 (13.7%)
Sepsis/Shock Séptico	33(45.2%)
Ictus	8 (10.9%)
Postquirúrgico	5 (6.8%)
Otros	17(23.3%)

4.2: Comparación de los periodos pre y pos-creación del grupo de trabajo de endocarditis infecciosa.

En el año 2012 se crea el grupo de trabajo de Endocarditis Infecciosa, formado por cardiólogos, intensivistas, internistas y microbiólogos. Dado que no disponemos de Cirugía Cardiaca en nuestro hospital, cuando es necesario, se incorpora al equipo de trabajo el cirujano cardiaco de otro centro.

4.2.1: Características clínicas.

Al comparar ambos periodos observamos que no hay diferencias en relación a la edad, el sexo, la forma de presentación y el antecedente de endocarditis previa. (Tabla 4.11).

Tabla 4.11: Características generales de ambos periodos

	Periodo1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
Edad	61±15.2	63±16.7	0.365
Sexo			
Varón	89 (77.4%)	69 (77.5%)	0.982
Mujer	26 (22.6%)	20 (22.5%)	
EI Previa	10 (8.7%)	7 (7.9%)	0.831
Aguda	59 (51.3%)	47 (52.8%)	0.831
EI definitiva	108 (93.9%)	87 (97.8%)	0.304

Fuimos testigos de un ligero incremento, no significativo, en la progresión de la EIVP y un descenso en las infecciones en ADVP. Las EIAAS aumentaron en un 10% a expensas de las nosocomiales. (Tabla 4.12).

Tabla 4.12: Características generales de ambos periodos

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
EIVP	24 (20.9%)	23 (25.8%)	0.403
ADVP	5 (4.3%)	3 (3.4%)	0.721
EIAAS	28 (24.3%)	31 (34.8%)	0.101
Nosocomial	17 (14.8%)	19 (21.3%)	0.222
Cardiopatía predisponente	77 (67%)	56 (62.9%)	0.447
Diabetes mellitus	34 (29.6%)	31 (34.8%)	0.423
HD previa	9 (7.8%)	4 (4.5%)	0.334

La proporción de pacientes a los que se les realizó ETE fue similar en ambos periodos, sin embargo, la proporción de casos en las que se alcanzó el diagnóstico fue menor gracias al ETE después de creado el grupo de trabajo: 50.7% frente al 64.6% . (Tabla 4.13).

Tabla 4.13: Diagnóstico ETE.

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
ETE	82 (71.3%)	67 (75.3%)	0.526
Diagnóstico por ETE	53 (64.6%)	34 (50.7%)	0.087

Con respecto al debut de la enfermedad no se observa diferencias entre los distintos periodos (tabla 4.14), siendo en ambos la forma de presentación más frecuente la fiebre, seguido de la ICC y el embolismo.

Tabla 4.14: Debut.

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
Fiebre	89 (77.4%)	69 (77.5%)	0.989
ICC	19 (16.5%)	15 (16.9%)	
Embolismo	7 (6.1%)	5 (5.6%)	

Acorde con el incremento de EI asociada a la asistencia sanitaria, experimentamos una reducción del número casos de origen desconocido a expensas de un aumento de los episodios relacionados con procedimientos invasivos (Tabla 4.15).

Tabla 4.15: Puerta de entrada.

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
Desconocida	81 (70.4%)	53 (59.6%)	0.223
Oral	5 (4.3%)	7 (7.9%)	
Digestiva	1 (0.9%)	4 (4.5%)	
Vía	15 (13%)	17 (19.1%)	
Bolsa MP	5 (4.3%)	3 (3.4%)	
Cutánea	8 (7%)	4 (4.5%)	
Otros	0 (0%)	1 (1%)	

No hubo diferencias con respecto al porcentaje de pacientes que ingresaron en UMI ni en los marcadores de gravedad de ingreso en la misma. En lo que si se produjo diferencia entre ambos periodos es en el índice de Charlson; objetivándose un aumento de comorbilidad de los pacientes en el segundo periodo de estudio (Tabla 4.16).

Tabla 4.16: Ingreso en UMI y marcadores de gravedad, comorbilidad y de riesgo quirúrgico.

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
Ingreso en UMI	43 (37.4%)	34 (38.2%)	0.906
APACHE II ingreso	10 (5-14)	12 (8-20)	0.011
APACHE II UMI	17 (11-23)	20 (13-24)	0.383
SAPS II ingreso	24 (18-31)	24 (20-36)	0.176
SAPS II UMI	34 (24-44)	43 (25-57)	0.148
SOFA ingreso	1 (0-4)	1 (0-5)	0.310
SOFA UMI	5 (3-9)	6(2-11)	0.873
Charlson	4 (2-5)	5 (3-6)	0.004
Euroscore II	4.6 (1.9-13.8)	4.1 (2.1-8.9)	0.690

4.2.2: Características microbiológicas.

Se objetiva un descenso en la proporción de EI producidas por *S. aureus*, en el periodo comprendido tras la creación del grupo de trabajo, a expensas de un aumento de *S. bovis* y de la proporción de hemocultivos negativos fundamentalmente. (Tabla 4.17).

Tabla 4.17: Características microbiológicas.

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
S. aureus	31 (27%)	17 (19.1%)	0.446
S. Coag. negativo	15 (13%)	8 (9%)	
S. viridans	21 (18.3%)	15 (17%)	
S. bovis	4 (3.5%)	6 (6.7%)	
Otros Streptococcus	6 (5.2%)	2 (2.2%)	
Enterococos	18 (15.7%)	15 (16.9%)	
HACEK	1 (0.9%)	0 (0%)	
C. burnetti	0 (0%)	1 (1.1%)	
Polimicrobiana	1 (0.9%)	1 (1.1%)	
Cultivos negativos	12 (10.4%)	18 (20.2%)	
Otros	6 (5.2%)	6 (6.7%)	

4.2.3: Tratamiento antibiótico.

No hubo diferencias en la corrección del tratamiento antibiótico ajustado a las guías vigentes (Tabla 4.18). La gentamicina sigue siendo el antibiótico más usado en los dos grupos, la daptomicina comienza a indicarse a partir del 2008 y su uso ha ido incrementándose con la años, a expensas de una reducción en el uso de vancomicina.

Tabla 4.18: Tratamiento antibiótico.

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
Tratamiento correcto	73 (63.5%)	57 (65.5%)	0.764

4.2.4: Cirugía Cardíaca.

No hubo diferencias en cuanto a la proporción de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico ni en aquellos que fueron a cirugía en las primeras 24h tras su diagnóstico. Si las hubo en aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico precoz y también se observa un acortamiento en el tiempo hasta la cirugía. (Tabla 4.19)

Tabla 4.19: Cirugía cardíaca.

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
Cirugía	66(57.4%)	45 (50.6%)	0.331
<24h	19 (28.8%)	8 (17.8%)	0.184
Precoz	13 (26.5%)	22 (62.9%)	0.001
Tiempo Dx-Qx*	18±14	12.3±11.2	0.029

*Tiempo desde el diagnóstico a la cirugía.

4.2.5: Evolución y mortalidad por periodos.

Salvo una tendencia a la reducción de casos que desarrollaron insuficiencia cardíaca, la proporción de complicaciones, tanto cardíacas (tabla 4.20) como generales (tabla 4.21), entre periodos fue similar y hemos sido testigos de un aumento significativo de la mortalidad. (tabla 4.22).

Tabla 4.20: Complicaciones cardíacas significativo.

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
Afec. anular	29 (25.2%)	23 (25.8%)	0.919
ICC	60 (52.2%)	37 (41.6%)	0.133

Tabla 4.21: Complicaciones generales de ambos periodos

	Periodo 1 (n 115)	Periodo 2 (n 89)	p
I. Renal Aguda	48 (45.3%)	45 (52.9%)	0.293
Ictus	21 (18.3%)	21 (23.6%)	0.350
Emb. periférico	39 (33.9%)	33 (37.1%)	0.378
Persistencia sepsis/HC+	33 (28.7%)	29 (32.6%)	0.482
Exitus	35 (30.4%)	38 (42.7%)	0.070

4.3: Factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria:

4.3.1: Análisis univariable

La tabla 4.22 muestra las diferencias clínicas basales entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron a la fase hospitalaria.

Los pacientes que fallecen son de mayor edad, con más frecuencia tienen EI asociada a la atención sanitaria e infección sobre prótesis. También presentan una mayor comorbilidad objetiva y mayores puntuaciones de gravedad en el momento del diagnóstico (tabla 4.23).

Tabla 4.22: Diferencias clínicas entre los pacientes supervivientes y los exitus.

	Exitus n 73	No Exitus n 131	p
Edad	65.6±12.9	59.9±16.9	0.017
Sexo			
Varón	53 (72.6%)	105 (80.2%)	0.216
Mujer	20 (27.4%)	26 (19.8%)	
EI Aguda	42 (57.5%)	64 (48.9%)	0.234
EI Previa	5 (6.8%)	12 (9.2%)	0.567
ETE	47 (64.4%)	102 (77.9%)	0.038
Diag. por ETE	34 (72.3%)	53 (52%)	0.019
EIAAS	30 (41.1%)	29 (22.1%)	0.004
EI nosocomial	19 (26%)	17 (13%)	0.019
Card. Predisponente	44 (60.3%)	89 (68%)	0.011
ADVP	2 (2.7%)	6 (4.6%)	0.516
DM	29 (39.7%)	36 (27.5%)	0.072
EIVP	23 (31.5%)	24 (18.3%)	0.032

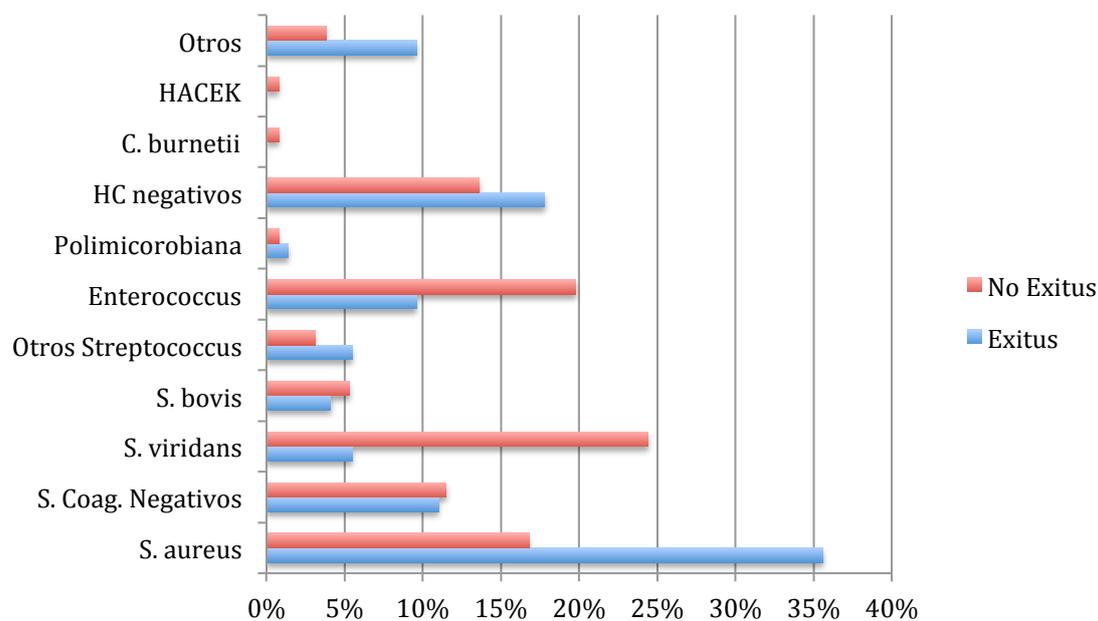
Tabla 4.23: Ingreso en UMI, marcadores de gravedad, comorbilidad y de riesgo quirúrgico en función de la supervivencia de los pacientes.

	Exitus n 73	No Exitus n 131	p
Ingreso en UMI	43 (58.9%)	34 (26%)	<0.001
APACHE II ingreso	16 (8-21)	9 (5-12)	<0.001
APACHE II UMI	21 (16-25)	12 (10-17)	<0.001
SAPS II ingreso	35 (24-46)	22 (18-26)	<0.001
SAPS II UMI	46 (33-61)	27 (20-35)	<0.001
SOFA ingreso	4 (1-7)	1 (0-2)	<0.001
SOFA UMI	8 (3-11)	4 (1.8-6)	<0.001
Charlson	5 (3-6.1)	3 (2-5)	<0.001
Euroscore II*	8.9 (4.7-27.9)	3.1 (1.5-8.2)	<0.001

(*)Sólo calculado en pacientes con indicación quirúrgica.

La figura 4.9 representa el perfil microbiológico comparativo. La infección por *S. aureus* está presente en más de un tercio de los fallecidos, mientras que en los supervivientes predomina el *S. viridans* (p 0.002).

Figura 4.9: Microorganismos.



En la tabla 4.24 podemos observar como no hay diferencias entre los que fallecieron o no, según la localización de la infección.

Tabla 4.24: Localización.

	Exitus n 73	No Exitus 131	p
Aórtica	53.4%	40.5%	0.091
Mitral	27.4%	22.1%	0.091
Mitroaórtica	5.5%	6.9%	0.091
Tricúspidea	4.1%	9.9%	0.091
MP/DAI	5.5%	16%	0.091
Otros	4.1%	4.6%	0.091

Es obvio que los pacientes que fallecen son los que sufren más complicaciones evolutivas. (tabla 4.25).

Tabla 4.25: Complicaciones.

	Exitus n 73	No Exitus n 131	p
Afec. Anular	25 (34.2%)	27 (20.6%)	0.032
ICC	47 (64.4%)	50 (38.2%)	<0.001
I. Renal Aguda	45 (69.2%)	48 (38.1%)	<0.001
Ictus	23 (31.5%)	19 (14.5%)	0.004
Emb. Periféricos	30 (41.1%)	42 (32.1%)	0.293
Persistencia sepsis/HC+	39 (53.4%)	23 (17.6%)	<0.001

En relación al tratamiento, no encontramos diferencias entre aquellos que recibían una terapia antibiótica recomendada por las guías vigentes en comparación con aquellos en los que se usaban regímenes antimicrobianos diferentes (tabla 4.26). Cabe destacar que en todos los casos con hemocultivos positivos el tratamiento médico fue guiado por antibiograma.

El tratamiento quirúrgico merece un análisis detallado, dado que se realiza cuando existe una indicación clara y no puede ser obviado cuando existe una complicación mecánica o un foco de infección que no responde a la antibioterapia. La tabla 4.26 muestra las diferencias en mortalidad total por subgrupos, pero debemos fijarnos en el

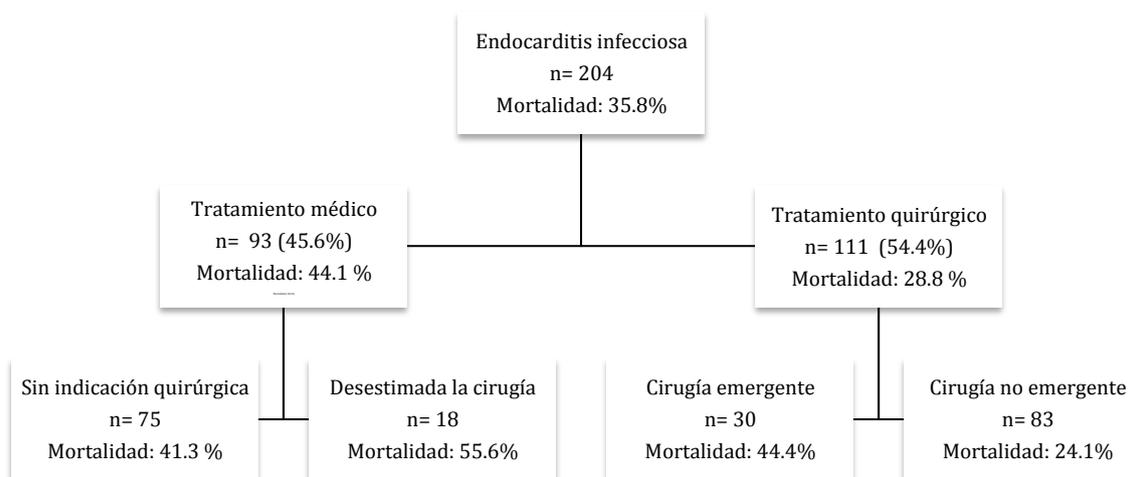
diagrama 4.1 para poder comparar la mortalidad y en especial cuando no se realiza cirugía cuando está indicada.

Tabla 4.26: Tratamiento.

	Exitus n 73	No Exitus n 131	p
Tratamiento correcto	44 (60.2%)	86 (65.6%)	0.602
Cirugía	33 (45%)	78 (59.5%)	0.024
≤24h	12 (36.3%)	15 (19.2%)	0.054
Precoz	13 (39.3%)	22 (28%)	0.054
Tiempo dx-qx (*)	15.79±11.62	20.68±13.84	0.168

(*) tiempos calculados para las cirugías no emergentes.

Diagrama 4.1:



4.3.2: Análisis multivariable.

Para el análisis multivariable creamos varios modelos mediante test de regresión logística binaria con la mortalidad intrahospitalaria como variable dependiente e incluyendo como independiente aquellas variables de potencial interés pronóstico.

En base a las curvas ROC, elegimos como punto de corte para el índice de Charlson una puntuación de 4 y para el SAPS II de 26 puntos. Una puntuación de SAPS II de 26 puntos o más supone un riesgo 8 veces mayor de muerte intrahospitalaria. Otro factor

relacionado independientemente con la muerte es la infección por estafilococo aureus (OR 2.4). El índice de Charlson deja de ser variable predictora y la cirugía está en el límite de significación como factor protector. Por otra parte, desarrollar la enfermedad en el segundo periodo también se muestra como predictor independiente de mortalidad.

La tabla 4.27 muestra el modelo logístico en el que las variables independientes son el Charlson y el APACHE II, que se toman como variables continuas y la variable dependiente es el *exitus*.

Tabla 4.27: Modelo logístico con variable independiente continua el Charlson y APACHE II y dependiente el *exitus*

Exitus	p	OR	IC 95%
Charlson	0,003	1,25	1,08-1,45
APACHE II	<0,001	1,18	1,11-1,25

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,795.

La tabla 4.28 muestra el modelo logístico en el que las variables independientes son el Charlson y el SOFA, que se toman como variables continuas y la variable dependiente es el *exitus*.

Tabla 4.28: Modelo logístico con variable independiente continua el Charlson y SOFA y dependiente el *exitus*

Exitus	p	OR	IC 95%
Charlson	<0,001	1,39	1,19-1,62
SOFA	<0,001	1,39	1,23-1,56

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,340.

La tabla 4.29 muestra el modelo logístico en el que las variables independientes son el Charlson y el SAPS II, que se toman como variables continuas y la variable dependiente es el *exitus*.

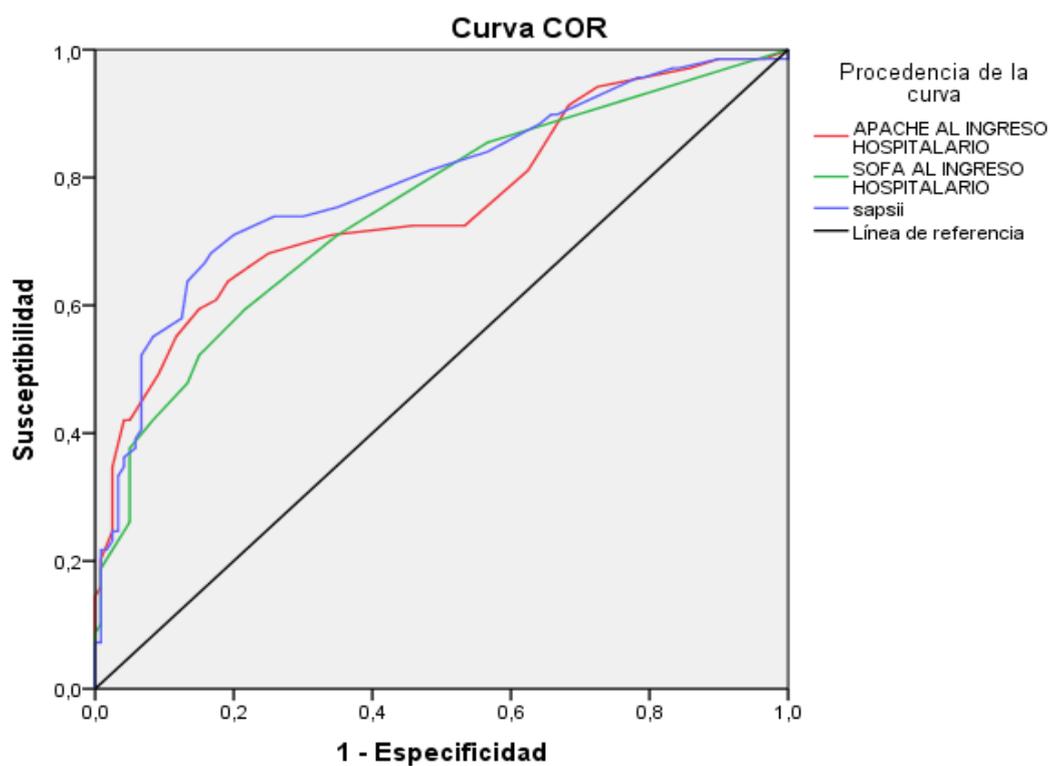
Tabla 4.29: Modelo logístico con variable independiente continua el Charlson y SAPS II y dependiente el *exitus*

Exitus	p	OR	IC 95%
Charlson	0,011	1,21	1,05-1,41
SAPS II	<0,001	1,09	1,05-1,13

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,488.

A continuación, la figura 4.10 analiza los marcadores de riesgo como variable categórica. Procedemos al análisis de curvas ROC con respecto a la variable *exitus*.

Figura 4.10: Curvas ROC *exitus*, APACHE II, SOFA Y SAPS II.



La tabla 4.30 muestra el área bajo la curva obtenida con la prueba ROC para la variable *exitus*. Junto con el área se da el IC (95%), la sensibilidad (S) y la especificidad (E).

Tabla 4.30: Área bajo la curva para la variable exitus en relación al APACHE II, SOFA Y SAPS II.

<i>Exitus</i>	Área	IC 95%	S	E
APACHE II	0,76	0,68-0,83	0,71	0,66
SOFA	0,75	0,67-0,82	0,71	0,65
SAPS II	0,79	0,72-0,86	0,73	0,75

En la tabla 4.31 se muestra el modelo logístico en el que ajustamos las variables en las que ajustamos el Charlson como variable continua y el APACHE II como categórica dicotómica.

Tabla 4.31: Modelo logístico con Charlson como variable continua y APACHE II dicotómica.

<i>Exitus</i>	p	OR	IC 95%
Charlson	0,003	1,23	1,07-1,40
APACHE II	<0,001	4,16	2,15-8,04

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,369.

En la tabla 4.32 se muestra el modelo logístico en el que ajustamos las variables en las que ajustamos el Charlson como variable continua y el SOFA como categórica dicotómica.

Tabla 4.32: Modelo logístico con Charlson como variable continua y SOFA dicotómica.

<i>Exitus</i>	p	OR	IC 95%
Charlson	< 0,001	1,30	1,13-1,49
SOFA	< 0,001	5,15	2,63-10,14

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,258.

En la tabla 4.33 se muestra el modelo logístico en el que ajustamos las variables en las que ajustamos el Charlson como variable continua y el SAPS II como categórica dicotómica.

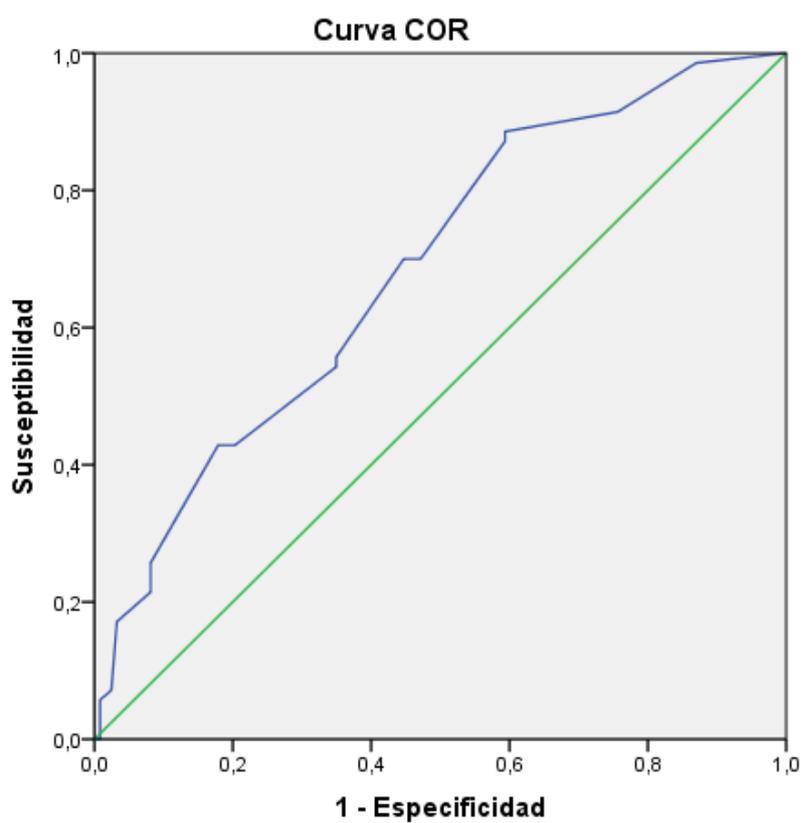
Tabla 4.33: Moledo logístico con Charlson como variable continua y SAPS II dicotómica.

<i>Exitus</i>	p	OR	IC 95%
Charlson	0,026	1,17	1,02-1,35
SAPS II	< 0,001	6,90	3,45-13,79

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,470.

En la Figura 4.11 también analizamos con la curva ROC la relación del Charlson con respecto a la variable *exitus*.

Figura 4.11. Curva ROC Charlson y *exitus*.



La tabla 4.34 muestra el área bajo la curva obtenida con la prueba ROC para la variable *exitus*. Junto con el área se da el IC (95%), la sensibilidad (S) y la especificidad (E).

Tabla 4.34: Área bajo la curva para la variable exitus en relación al Charlson.

<i>Exitus</i>	Área	IC 95%	S	E
Charlson	0,684	0,61-0,76	0,70	0,56

La tabla 4.35 muestra el modelo logístico con el Charlson y APACHE II como variables independientes categóricas dicotómicas.

Tabla 4.35: Modelo logístico con Charlson y APACHE II como variable independientes dicotómicas

<i>Exitus</i>	p	OR	IC 95%
Charlson	0,013	2,32	1,20-4,50
APACHE II	< 0,001	4,73	2,27-8,40

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,455.

La tabla 4.36 muestra el modelo logístico con el Charlson y SOFA como variables independientes categóricas dicotómicas.

Tabla 4.36: Modelo logístico con Charlson y SOFA como variable independientes dicotómicas

<i>Exitus</i>	p	OR	IC 95%
Charlson	< 0,001	3,46	1,74-6,86
SOFA	<0,001	5,48	2,78-10,80

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,495.

La tabla 4.37 muestra el modelo logístico con el Charlson y SAPS II como variables independientes categóricas dicotómicas.

Tabla 4.37: Modelo logístico con Charlson y SAP II como variable independientes dicotómicas.

<i>Exitus</i>	p	OR	IC 95%
Charlson	0,37	2,09	1,04-4,19
SAPS II	<0,001	7,49	3,78-14,86

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,610.

La tabla 4.38 muestra el modelo logístico con el Charlson, APACHE II, *S. aureus* y cirugía, todas ellas como variables independientes categóricas dicotómicas.

Tabla 4.38: Modelo logístico con Charlson, APACHE II, *S. aureus*, y cirugía como variables independientes dicotómicas.

<i>Exitus</i>	p	OR	IC 95%
Charlson	0,010	2,45	1,25-5,16
APACHE II	<0,001	4,34	2,19-8,60
S. aureus	0,004	3,07	1,43-6,62
Cirugía	0,072	0,54	0,27-1,06

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0.568.

La tabla 4.39 muestra el modelo logístico con el Charlson, SOFA, *S. aureus* y cirugía, todas ellas como variables independientes categóricas dicotómicas.

Tabla 4.39: Modelo logístico con Charlson, SOFA, *S. aureus*, y cirugía como variables independientes dicotómicas.

<i>Exitus</i>	p	OR	IC 95%
Charlson	< 0,001	3,96	1,90-8,29
SOFA	<0,001	5,36	2,64-10,88
S. aureus	0,011	2,71	1,26-5,86
Cirugía	0,107	0,57	0,29-1,13

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0.960.

Finalmente la tabla 4.40 muestra el modelo logístico ajustando todas las variables independientes que han sido relevantes en los modelos previos. Resultan estadísticamente significativas el SAPS II y el *S. aureus*. El índice de Charlson y el diagnóstico en el segundo periodo se muestran próximos a la significación.

Tabla 4.40: Modelo logístico ajustando todas las variables independientes.

<i>Exitus</i>	p	OR	IC 95%
Charlson	0,055	2.03	0,98-4,18
SAPS II	<0,001	7,97	3,94-16.14
S. aureus	0,043	2,28	1,03-5,05
Cirugía	0,266	0,67	0,34-1,35
Período 2	0,054	1,99	0,99-4,02
Varón	0,143	0,55	0,25-1,12

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,994.

4.4: Comparación con otras series publicadas

4.4.1: Incidencia de la enfermedad.

En las series publicadas más recientes la incidencia cruda oscila entre 2.1 y 7.4 casos/100.000 habitantes/año. La proporción hombre/mujer siempre es mayor, y oscila entre 1.8/1 en un estudio realizado en Atenas y el 3.4/1 en nuestra región (Tabla 4.41).

Tabla 4.41: Epidemiología de la EI en diferentes regiones.

Fuente	Región	Año	N	Incidencia cruda (casos/100.000)	Edad	Sexo (h/m)
Foghsgaard	Fredericksborg, Dinamarca	1990-2000	135	3.5	0-87	2/1
Giannitsioti	Atenas, Grecia	2000-2004	195	2.1	53-73	1.8/1
Tleyjeh	Olmsted, EEUU	1995-2000	27	6.3	69.6 (34-89)	3/1
Hoehn	Francia	1999	390	3	16-95	2.4/1
Walpot	Walcheren, Alemania	2002-2004	32	9.61	64 (36-81)	
DeSimone	Olmsted, EEUU	2007-2013	51	7.4	68.8 (55.6-76.5)	2.4/1
Miranda	Santa Cruz de Tenerife, España	2005-2014	186	3.7	65 (52-74)	3.4/1

4.4.2: Características clínicas.

En la tabla 4.42 plasmamos los estudios que recogen las series generales más recientes de pacientes con endocarditis. La frecuencia de ADVP varía ampliamente, incluso dentro del mismo país. La tasa más alta es descrita en Tarragona, aunque en un periodo previo al de otras series. Para Norteamérica es del 16%, y en Europa del 9%. Nuestra frecuencia de EI en ADVP es la más baja, salvo en lo que se describe para Sudamérica en el registro internacional.

La región con mayor proporción de hemodializados y EIAAS es Norteamérica y la más baja es Europa. La proporción de hemodializados en nuestra serie es superior a la media europea e igual a la descrita en Castellón. La proporción de EIAAS y de EI recurrentes es equiparable a la media europea.

Tabla 4.42: Características clínicas de los pacientes con endocarditis infecciosa en las series generales más recientes.

Autor	Región	Periodo	N	ADVP	HD	EIAAS	EI previa
Murdoch, y col	Norteamérica	2000-2005	597	16	21	57*	11
Murdoch, y col	Sudamérica	2000-2005	254	0.4	8	31*	10
Murdoch, y col	Europa	2000-2005	1213	9	4	30*	7
Murdoch, y col	Otros países	2000-2005	717	9	4	30*	6
Giannitsioti, y col	Atenas, Grecia	2000-2004	195	7	ND	21.5 ^s	9
Hoën, y col	Francia	1999	390	ND	ND	ND	9
Hill, y col	Leuven, Bélgica	2000-2004	193	ND	ND	33 ^s	12
Roca, y col	Castellón, España	1994-2004	54	20	13	ND	3
López Dupla, y col	Tarragona, España	1990-2004	120	25	5	20 ^s	4.2
Olmos, y col	Madrid, España	1996-2010	894	18.2	ND	26.3 ^s	1.9
Núñez, y col	Badalona, España	2003-2010	212	7.5	6.6	34.9	11.8
Miranda, y col	Santa Cruz de Tenerife, España	2005-2015	204	3.9	13	28	8.3

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral; HD: Pacientes en hemodiálisis; EIAAS: Endocarditis asociada a la asistencia sanitaria; \$Nosocomiales; Las cifras expresan porcentajes.; ND: No disponible.

4.4.3: Localización y cardiopatía predisponente.

La frecuencia de EI sobre prótesis es igual a la descrita en el estudio internacional para Europa. Las tasas más bajas se describen en el estudio de López Dupla y col, probablemente por las características del centro. La frecuencia de infección sobre dispositivos es mayor en nuestra serie.

Tabla 4.42: Localización de la infección y cardiopatía predisponente en las series generales de endocarditis infecciosa más recientemente publicadas.

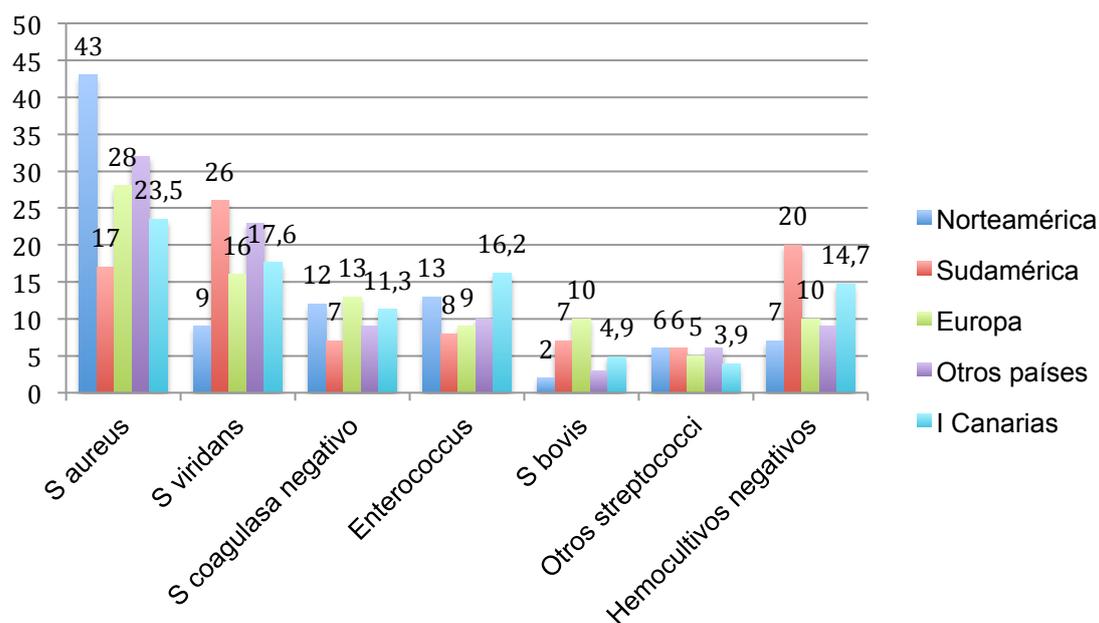
Autor	Región	EI protésica	MCP/DAI	v nativa predis.	Congénita	Localización		
						Mi	Ao	Tc
Murdoch, y col	Norteamérica	20	8	25	11	43	33	18
Murdoch, y col	Sudamérica	27	5	37	22	41	46	7
Murdoch, y col	Europa	20	7	31	10	40	39	11
Murdoch, y col	Otros países	24	5	38	13	42	36	10
Giannitsioti, y col	Atenas, Grecia	21.5	ND	35.8	ND	52.8	42.5	6.6
Hoën, y col	Francia	16	5	31	1	29	35	ND
Hill, y col	Leuven, Bélgica	34	5	ND	ND	58.6	44.8	6.4
Olmos, y col	Madrid, España	34	5.7	15.8	ND	35.8	31.4	7.6
López Dupla, y col	Tarragona, España	5.8	ND	25.8	3.3	45.8	40	23.3
Núñez, y col	Badalona, España	31.6	ND	40.1	13.2	ND	52.3	ND
Roca, y col	Castellón, España	22	11	22	ND	43	24	18
Miranda, y col	Tenerife, España	23	11.8	25	2.9	30.4	51.5	8

Las cifras expresan porcentajes; ND: No disponible.

4.4.4: Comparación de agentes etiológicos

Realizamos una comparación de agentes etiológicos con las diferentes regiones del estudio internacional de Murdoch y col. (figura 4.12). Nuestro perfil es más afín al de Europa, con la excepción de una proporción mayor de enterococos.

Figura 4.12: Perfil microbiológico comparativo con las poblaciones generales.



Las cifras expresan porcentajes

4.4.5. Evolución y mortalidad

La mortalidad de nuestra serie es la más alta de las descritas, aunque cercana a la de Núñez y col, con una proporción de casos quirúrgicos superponible a la mayoría de trabajos. Las tasas de complicaciones muestra una amplia variación, probablemente debido a los criterios empleados (tabla 4.43).

Tabla 4.43: Frecuencia de complicaciones y mortalidad en series generales recientes de pacientes con endocarditis infecciosa.

	Región	IC	Ictus	Embolismo	Sepsis persistente	Absceso intracard	Tratamiento quirúrgico	Muerte
Murdoch, y col	Norteamérica	35	20	24	21	17	45	18
Murdoch, y col	Sudamérica	39	15	18	3	19	56	17
Murdoch, y col	Europa	33	17	25	7	13	51	19
Murdoch, y col	Otros países	27	15	19	5	12	44	15
Giannitsi, y col	Atenas, Grecia	34.3	ND	ND	ND	ND	27	20
Hoen, y col	Francia	34	21	32	ND	17	49	16.6
Hill, y col	Leuven, Bélgica	74	22.7	10.3	ND	10	63.3	21.7
Olmos, y col	Madrid, España	53.2	17.6	37.1	35.6	28.9	53.2	27.5
Núñez, y col	Badalona, España	42.5	17.5	23.3	ND	ND	52.3	33.5
Roca, y col	Castellón, España	33	ND	ND	ND	ND	15	28
Miranda, y col	I. Canarias	47.5	20.6	35.5	30.4	17.6	52.9	35.8

Las cifras expresan porcentajes; IC: Insuficiencia cardiaca; ND: No disponible

Capítulo 5. Discusión:

Presentamos el primer análisis realizado sobre la endocarditis infecciosa en la comunidad canaria.

Debido a lo heterogéneo de la enfermedad y a los diferentes criterios utilizados para incluir a los pacientes en los trabajos publicados, es un auténtico reto hacer una comparación fidedigna con otras áreas geográficas. Así, en algunas series sólo se representan endocarditis izquierdas [Galvez Acebal, y col. 2010; Fernández Hidalgo, y col. 2012], en otras se excluyen grupos específicos de pacientes, como usuarios de drogas por vía parenteral o endocarditis protésica (Anguita M, y col. 2005; Castillo JC, y col. 2011; Martínez Sellés M, y col. 2008).

Por otra parte, debido a los cambios en la forma de presentación de la enfermedad, hemos incluido sólo las series más recientes para realizar el análisis comparativo.

5.1 . Epidemiología de la endocarditis infecciosa.

La incidencia estimada de EI es de 3.7 casos/100.000 habitantes/año en nuestro medio, valor que se encuentra dentro de los rangos presentados en la literatura [Tleyjeh I, y col. 2007; Bin Abdulhak A, y col. 2014].

La variación en la incidencia puede depender de un sesgo de selección de pacientes (inclusión no metódica de casos, estudios realizados principalmente en centros de tercer nivel al que no llegan enfermos con alta comorbilidad) pero mayoritariamente puede explicarse por las diferentes características de las poblaciones estudiadas.

La incidencia en nuestra región es similar a poblaciones como Dinamarca [Foghsgaard J, y col. 2004] y Francia [Hoen B, y col. 2002] y claramente inferior a la descrita en regiones de Estados Unidos, donde se sobrepasan los 6 casos/100.000 hab/año [Tleyjeh IM, y col. 2005; De Simone ,y col. 2015]. Esto puede justificarse porque las condiciones predisponentes para la enfermedad son muy similares a las descritas en Europa [Murdoch DR, y col. 2009]. En Norteamérica la proporción de casos de EI asociadas a la asistencia sanitaria y la de usuarios de drogas por vía parenteral es claramente mayor. De hecho, las variaciones anuales que hemos experimentado en el

número de casos dependen en gran medida de los casos de endocarditis nosocomial y nosohusial.

La mediana de edad de nuestros pacientes es de 65 (52-74) años, similar a las series recientes de Europa o Estados Unidos [Fernández-Hidalgo N, y col. 2013; Leone S, y col. 2012; Slipczuk L, y col. 2013]; sin embargo, en Sudamérica o Japón, la media de edad es inferior, 50.2 ± 17 [Oyonarte M, y col. 2012] y 54.4 ± 17.6 respectivamente [Nakagawa T, y col. 2014].

Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación 3.4:1, superior a otros estudios donde la ratio oscila entre 1.4 y 2.7/1 [Tleyjeh, y col. 2007]. No encontramos una justificación debido a cardiopatía predisponente o fuente probable de infección. Esta diferencia con otras regiones sólo pueden ser debidas a las características peculiares de nuestra población.

5.2: Características clínicas.

Si bien el problema de los ADVP fue muy importante en la década de los ochenta y noventa, alcanzando en algunas series hasta el 25% de los episodios de EI [López-Dupla, y col. 2006], en nuestra serie, el porcentaje de ADVP es muy bajo, del 3.9%, inferior incluso al 6% que describe el grupo catalán liderado por Fernández-Hidalgo en 2013 o el 7% del grupo andaluz de Gálvez-Acebal en 2010. Este hecho esta en relación con las propias características sociales de nuestra región (Observatorio español sobre drogas 2007).

Con respecto a la Diabetes Mellitus el 31.9% de nuestros pacientes se veían afectados por dicha patología, un porcentaje muy elevado pero acorde a la prevalencia de la enfermedad en la población general de Canarias, la mayor de España [Basterra FJ, y col. 2007]. En otras regiones como Italia, Chile o Nueva Zelanda la frecuencia es del 12-15% de [Ferrari L, y col. 2013; Oyonarte M, y col. 2012; Walls G, y col. 2014] y en Estados Unidos alcanza el 27% [Murdoch DR, y col. 2009], debido a la epidemia de obesidad de ese país. Prevalencias tan bajas como el 5% descrito en Andalucía [Gálvez-Acebal J, y col. 2010] sólo pueden deberse a un sesgo, ya que esta prevalencia es mucho menor que la de la que presenta la población general de dicha comunidad.

El 12,3% estaban en programa de diálisis. Éste es un factor de riesgo reconocido para adquirir la enfermedad, y si bien no alcanza el 21% descrito en Norteamérica, es el triple descrito para Europa [Murdoch DR, y col. 2009].

La EIAAS representa el 28.9% del total de casos, cifra similar a series occidentales recientes [Fernández-Hidalgo N, y col. 2008; Murdoch DR, y col. 2009]. Sin embargo, sólo el 12% de la cohorte de Nueva Zelanda tiene EIAAS, dada la menor prevalencia de procedimientos invasivos, dispositivos endocavitarios y pacientes en hemodiálisis [Walls G, y col. 2014]. Cuando comparamos las características de la endocarditis izquierda en no drogadictos con el Hospital Reina Sofía de Córdoba (HRS), encontramos que en el HUNSC el porcentaje de casos atribuidos a bacteriemia por catéter resulta mayor. Esta diferencia entre hospitales podría depender más del nivel de cuidados sanitarios o del tipo de enfermos tratados que de la localización geográfica per se, aunque cabe decir que en ambos centros existen programas específicos de prevención de bacteriemia [Rodríguez M, y col. 2014].

Lo mismo ocurrió con las EI recurrentes, que no alcanzaron en el periodo de estudio el 1% en el Hospital Reina Sofía y fue del 4,5% en el HUNSC, siendo del 8.3% en nuestra serie general. En etapas previas el porcentaje de recurrencias era marcadamente mayor en el HRS [Rodríguez M, y col. 2001], aunque se han producido cambios en la epidemiología y en el manejo de la EI en este centro [Castillo JC, y col. 2011] que podrían justificar, al menos en parte, esta evolución.

Mientras que en el siglo pasado se encontraba una cardiopatía predisponente en la mayoría de los casos de EI, sobre todo en relación con enfermedad valvular reumática [Tleyjeh IM, y col. 2005; Tornos P, y col. 2005], está aumentando el número de pacientes que sufre EI sin cardiopatía conocida en los países occidentales, como lo comunican Castillo *y col* en 2011 (del 25% al 57% en los años recientes) o Poesen *y col* en 2014. Estos datos contrastan con los nuestros, puesto que el 65% de los pacientes presentan una cardiopatía predisponente identificada y el ligero descenso experimentado en el segundo periodo de estudio de nuestra serie no resulta significativo.

5.3: Microbiología

En el 85.3% de los casos pudimos identificar el microorganismo causal de la EI.

S. aureus es el germen más frecuente, responsable del 23.5% de los casos; los siguientes serían *S. viridans* (17.6%) y los enterococos (16.2%). Estos tres gérmenes suponen la mayoría de casos de endocarditis debido a sus propiedades adherentes a la superficie endocárdica y a los trombos fibrinoplaquetarios [Sandre RM, y col. 1996; Lamas CC, y col. 2000]. La forma en que se distribuyen estos tres agentes en nuestro medio sigue un patrón “europeo” [Murdoch DR, y col. 2009], aunque tiene como rasgo particular una elevada incidencia de infecciones enterocócicas. López-Dupla y col también describen en una serie reciente española atendida en un hospital sin cirugía cardiaca una mayor proporción de *S. aureus* y una menor proporción de enterococos que la nuestra. Por otra parte, Roca B y col también muestran en otro hospital español similares cifras que la nuestra para estafilococo y estreptococo, pero una proporción de enterococos que sólo llega al 6%. En Norteamérica existe mayor número de casos de EI estafilocócica y en Sudamérica siguen predominando los estreptococos [Murdoch DR, y col. 2009]. Todo esto muestra que el perfil microbiológico de la EI en nuestro medio

En el subgrupo de pacientes de EIAAS el porcentaje de *S. aureus* se incrementa hasta el 41%, el enterococo también lo hace hasta el 20%, superando al *S. viridans*, que sólo alcanzaría el 5%. Estos resultados son esperables teniendo en cuenta los agentes que se relacionan con las bacteriemias asociadas a los procedimientos invasivos y son iguales a los que pueden encontrarse en otras áreas geográficas [Fernández-Hidalgo N, y col. 2008; Benito N, y col. 2009].

En el 14.7% de episodios los hemocultivos fueron negativos; debido mayoritariamente a la administración de antibióticos previa a la extracción de las muestras. Debemos tener en cuenta, cuando los cultivos eran negativos se solicitaron serologías para bacterias de crecimiento lento y en el caso de que el paciente fuera a cirugía, se realizó PCR de la válvula. Estos resultados son comparables a los de López-Dupla y col. y otras series recientes y deben hacer reflexionar sobre la importancia de la sospecha clínica y la realización de técnicas diagnósticas dirigidas antes de comenzar cualquier terapia antibiótica.

5.4: Localización de la infección

La localización más frecuente de infección en nuestra serie es la válvula aórtica, con gran diferencia respecto a otras estructuras. Este aspecto contrasta con los resultados del Estudio de Colaboración Internacional de Endocarditis, [Murdoch DR, y col. 2009] o con las series generales publicadas en España [Roca B, y col. 2006; Olmos C, y col. 2013], ya que la válvula mitral predomina en la mayor parte de regiones como estructura afectada. Esta es otra característica diferencial de la EI en nuestra región y puede deberse a las cardiopatías predisponentes de los enfermos, que son la válvula aórtica bicúspide y la estenosis aórtica degenerativa predominantemente.

El 23% de las EI tuvieron lugar sobre válvula protésica y el 12% sobre dispositivo intracardiaco. En estas localizaciones de la enfermedad no encontramos casi ninguna diferencia significativa con otras regiones [Roca B, y col. 2007; Gálvez-Acebal J, y col. 2010; Murdoch DR, y col. 2009].

5.5: Tratamiento médico

El tratamiento antibiótico siguió las recomendaciones de las guías vigentes en el 63.7% de casos. Sin embargo, como habíamos demostrado previamente, para las guías de la Sociedad europea de Cardiología, la adherencia a las mismas no se tradujo en una mejoría de la morbimortalidad intrahospitalaria [Rodríguez M, y col. 2015]. No obstante, el tratamiento se ajustó según el antibiograma y los pacientes fueron tratados por personal con experiencia en esta enfermedad. Estos aspectos pueden justificar que no existieran diferencias en los resultados entre ambos grupos de pacientes: algo que debe subrayarse, ya que la utilización inadecuada de antibióticos se ha asociado con un aumento de la probabilidad de muerte intrahospitalaria por EI [Fernández – Hidalgo N, y col. 2011]. En el grupo de tratamiento no ajustado a las guías predominaba *Staphylococcus aureus* y la utilización de antibióticos como daptomicina, teicoplanina y vancomicina (en ausencia de alergia o resistencia) fue común. Las razones que justifican el empleo de antibioterapia distinta a la recomendada pueden ser varias. Por una parte, la indicación del tratamiento antibiótico en la EI está basada en un grado de evidencia bajo [Habib B, y col. 2009]. Existen diferentes alternativas, probablemente igual de eficaces cuando se utilizan correctamente y de acuerdo con el patrón de resistencia del microorganismo. Además, las modificaciones de la antibioterapia en

función de la evolución del enfermo son frecuentes en la práctica clínica. Todo ello hace que exista una tendencia a la variabilidad en la selección final del antibiótico empleado.

A pesar de la aparente ausencia de diferencias en los resultados en los pacientes tratados fuera de las recomendaciones de las guías, debe tenerse en cuenta que el periodo de seguimiento fue breve y pueden existir otros efectos adversos más difíciles de detectar, pero no por ello menos importantes. El uso de antibióticos de reciente incorporación puede suponer un coste económico mayor en comparación con tratamientos más baratos e igualmente eficaces, como los recomendados por las sociedades científicas, de modo que el beneficio clínico neto final puede no diferir, pero sí el coste. Este aspecto requeriría un análisis farmacoeconómico que supera al objetivo de nuestro trabajo para poder ser contestado. Por último, el posible impacto «ecológico» producido por la aparición de microorganismos multirresistentes debe considerarse como un posible efecto adverso de la no adherencia a las guías. De hecho, la aparición de resistencias ha hecho necesaria la implementación nacional de programas de protocolización consensuada de uso de antibióticos [Cisneros JM, y col. 2013], problema especialmente acuciante en las unidades de críticos, que requiere la implicación de todo el personal sanitario [Gómez J, y col. 2008].

5.6: Tratamiento quirúrgico

El 54.4% de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, de los cuales, el 27.8% de forma emergente y el 32.4% de forma precoz. La proporción alcanzó el 59.6% en la EIVP.

La causa más frecuente de cirugía fue la ICC/Shock cardiogénico, seguida de la afectación valvular y la persistencia de sepsis; al igual que se describe en diferentes trabajos tanto europeos como americanos [Lalani T, y col. 2010; Mirabel M, y col. 2013]. A pesar de que en los diferentes modelos de regresión logística realizados no se objetivó un papel protector de la cirugía, lo que si está claro, es que aquellos pacientes que teniendo indicación de cirugía y esta se rechazó, la mortalidad fue del 55.6%, comparada con el 44.4% de los que fueron a cirugía emergente o el 24.1% de los no emergentes. Estos porcentajes son recogidos de forma bruta, sin ajustar la gravedad o la comorbilidad. En la mayoría de los casos, el rechazo de la cirugía fue por síndrome de

disfunción multiorgánica, complicaciones neurológicas o una comorbilidad elevada. Es evidente que aquellos que reciben tratamiento emergente su pronóstico es peor, puesto que en la mayoría de las veces se trata de pacientes en shock cardiogénico o séptico.

Durante las últimas décadas, diferentes trabajos han presentado conclusiones contradictorias acerca de la conveniencia de la cirugía precoz y del estado óptimo de los pacientes para la misma [Aksoy O, y col. 2007; Cabell CH, y col. 2005]. No cabe duda de la importancia de diagnosticar la enfermedad de forma precoz y “planificar” la cirugía cuando está indicada antes de que progrese la insuficiencia cardiaca o la afectación valvular, particularmente, cuando se trate de microorganismos tan destructivos como el *S. aureus* y de pacientes con prótesis valvular [Hanai M. Et al en 2008].

Nos tranquiliza saber que el tiempo hasta la cirugía no es un factor que se relacione en nuestro caso con la mortalidad y que disponemos de una vía de comunicación rápida con el cirujano cuando lo necesitamos.

5.7: Complicaciones y exitus.

Tanto la insuficiencia cardiaca, como renal y los procesos embólicos son más frecuentes en los pacientes de nuestra serie que en los descritos en otros trabajos.

En nuestra opinión, la razón principal para ello radica en un sesgo de observación. Si bien nosotros determinamos con criterios estrictos el diagnóstico de insuficiencia renal aguda y realizamos de forma sistemática, como parte del protocolo diagnóstico, estudios de imagen cerebral y abdominal para detectar embolias incluso silentes, en la mayoría de los trabajos no se especifica la metodología empleada para incluir las complicaciones que desarrollan los enfermos o ésta no es rigurosa [Roca B, y col. 2007; Anguita M, y col. 2006; Fernández Hidalgo, y col. 2009; López-Dupla M, y col. 2006]. De hecho, después de la creación del comité de endocarditis en nuestro hospital, la frecuencia de complicaciones descritas se ha visto incrementada, producto de una búsqueda activa de las mismas. Además se prestó atención a factores relacionados con la iatrogenia y de esta forma es política de nuestro hospital el monitorizar los niveles de fármacos

nefrotóxicos como vancomicina y gentamicina. No obstante, no podemos obviar la necesidad de intentar mejorar nuestros resultados.

La EI es una enfermedad muy compleja, en la cual es difícil establecer un pronóstico general. Distintas series publicadas desde los años noventa hasta el momento actual cifran la mortalidad intrahospitalaria en torno al 20%. Todas suelen incluir EI con evoluciones clínicas diferentes y pronósticos diversos [Castillo JC, y col. 2000; Delahaye F, y col. 1995; Leone S, y col. 2012; Murdoch DR, y col. 2009; Watanakunakorn C, y col. 1993]. La mortalidad intrahospitalaria en nuestro estudio es del 35.8%; es una cifra superior a lo descrito en la literatura, pero más cercana al 29.5% del grupo multicéntrico andaluz de endocarditis izquierdas que al 18% de mortalidad descrita en el Estudio de Colaboración Internacional de Endocarditis de 2009.

Independientemente de la destreza de nuestro hospital en el manejo de la enfermedad, no nos cabe duda de que existe un claro sesgo en la selección de los pacientes de la mayoría de los hospitales. Nosotros incluimos una serie general y garantizamos la inclusión de todos los enfermos diagnosticados en nuestro centro de forma consecutiva, independientemente de la comorbilidad, forma de ingreso o procedencia y esto sin duda, influye en nuestros resultados globales.

Hemos tenido la oportunidad de realizar un estudio comparativo reciente con el Hospital Reina Sofía de Córdoba. A pesar de que nuestra mortalidad bruta fue claramente superior, el Hospital en sí no resultó un predictor independiente de muerte [Rodríguez M, y col. 2014] . Una de las mayores dificultades para realizar la comparación fue establecer criterios comunes a la hora de definir las complicaciones. Por otra parte, fue imposible ajustar la mortalidad con factores tan importantes como comorbilidad o gravedad de la enfermedad, ya que en el hospital andaluz carecen de una evaluación objetiva de estos aspectos.

Dada la enorme variabilidad en la forma de recoger los datos, resulta imposible actualmente hacer una comparación fidedigna de resultados entre los diferentes centros hospitalarios.

5.8: Predictores de mortalidad intrahospitalaria.

En base, precisamente, a la heterogeneidad de las poblaciones y de las variables contempladas en los diferentes trabajos publicados, los predictores de mortalidad en ocasiones no coinciden y otras veces ofrecen valores contradictorios.

De forma consciente, no hemos incluido en los diferentes modelos predictivos las complicaciones que se presentan durante el transcurso de la enfermedad, como son la insuficiencia cardiaca, la persistencia de sepsis o los embolismos, ya que son estas las formas de muerte de la mayoría de los pacientes con endocarditis más que factores de riesgo. Por otra parte, la insuficiencia renal es un fenómeno común en los pacientes con insuficiencia cardiaca o shock y en el fallo multiorgánico que precede a la muerte. Considerar el deterioro de la función renal como el causante del exitus sería un error metodológico.

Otros factores relacionados con la muerte siguen una plausibilidad biológica. Es obvio, por ejemplo, que los microorganismos más virulentos como *S. aureus* tienen una mayor mortalidad, y que también los pacientes más frágiles (esto es, de edad más avanzada y con mayor comorbilidad), fallecen con más frecuencia.

Pero la intención de buscar predictores de muerte en nuestro trabajo ha sido otra. Ser capaces de identificar aquellos pacientes que se puedan beneficiar de una monitorización y tratamiento intensivo precoces podría traducirse en una mejoría de los resultados en la enfermedad.

En este sentido, son muy pocos los trabajos que hayan estudiado la utilidad de los marcadores de gravedad en los pacientes con EI. Solo Chu y col con el índice APACHE II en una serie general o Mourvillier y col con SAPS II en pacientes ingresados en la Unidad de Medicina Intensiva o nuestro propio grupo en el mismo ámbito y con diferentes marcadores, hemos realizado una evaluación en este sentido. Estos marcadores dan una visión global del estado del enfermo y se basan en parámetros demográficos, fisiológicos y clínicos.

Nuestros resultados demuestran que SAPS II es el índice que ofrece la mejor capacidad predictiva en el momento del diagnóstico de la enfermedad y creemos que debería

tenerse en cuenta para valorar objetivamente la gravedad de los enfermos y decidir cuáles ingresan en UMI. Una puntuación superior a 26 multiplica casi por 8 el riesgo de muerte intrahospitalaria.

Sobre el papel del tratamiento antibiótico y quirúrgico, ya hemos hablado en los apartados anteriores. Juega un papel primordial en el pronóstico de los enfermos pero deben ser utilizados con criterio, en base a las peculiaridades y al momento evolutivo de los pacientes.

5.9: Impacto de la creación del grupo de trabajo multidisciplinar

Uno de los aspectos más inesperados de nuestros resultados ha sido que la morbimortalidad por endocarditis infecciosa ha aumentado desde la formación del grupo de trabajo de nuestro hospital. Este aumento se debe en gran medida a un incremento de la comorbilidad de los pacientes en el segundo periodo de estudio, aunque quizás pueda haber otras explicaciones plausibles:

Por una parte, ha sido menos necesario el uso de ecografía transesofágica para el diagnóstico de la enfermedad y la proporción de casos con EI *definitiva* ha aumentado ligeramente en el segundo periodo. Creemos que actualmente estamos más alerta para detectar la enfermedad y que probablemente en el primer periodo hubo más casos de endocarditis no diagnosticada en pacientes que fallecieron por una infección sin foco definido o una insuficiencia cardíaca refractaria que tenía como origen una afectación valvular secundaria a esta enfermedad. No hay que olvidar que incluimos todos los pacientes con endocarditis del hospital, incluyendo aquellos que estaban ingresados en servicios como Geriátrica o Cirugía. La formación del grupo de endocarditis es paralelo a la creación de una unidad de estudio y diagnóstico de infecciones hospitalarias. Antes de ésta, el enfoque diagnóstico-terapéutico de las bacteriemias no estaba protocolizado y por este motivo podríamos estar ante un sesgo del observador.

Por otro lado, a pesar de un acortamiento en los tiempos a cirugía en los casos indicados, la proporción de episodios con hemocultivos negativos se ha visto duplicado en el segundo periodo. Este aspecto debe mejorar claramente y se debe sin duda a un mayor uso de antibióticos en infecciones previo a la extracción de la muestras para

hemocultivo cuando éstas son necesaria . El desconocimiento del agente causal supone un problema a la hora de seleccionar el tratamiento dirigido más idóneo.

La formación del grupo de trabajo de endocarditis es bastante reciente y la adquisición de una mayor experiencia acompañado del conocimiento del perfil de nuestros pacientes podrá verse reflejado en mejores resultados futuros.

Capítulo 6. Conclusiones:

Conclusiones:

1. La incidencia de endocarditis infecciosa en la provincia de Santa Cruz de Tenerife es similar a la descrita en otras series contemporáneas de países de nuestro entorno.
2. La válvula aórtica es la estructura más afectada en nuestro medio.
3. El microorganismo más frecuente en nuestra población es el *S. aureus*, aunque la proporción de endocarditis por enterococo es llamativamente elevada en comparación con otras series.
4. La EI cada vez afecta más a personas con mayor comorbilidad y en contacto estrecho con el sistema sanitario.
5. Dado el elevado porcentaje de EIAAS es necesario extremar las medidas de asepsia y profilaxis durante la manipulación de catéteres y la realización de procedimientos invasivos.
6. A pesar de los avances en el diagnóstico, tratamiento médico y el acceso a la cirugía cardíaca, la mortalidad ha aumentado en los últimos años en nuestro medio.
7. Este empeoramiento en el pronóstico de la enfermedad es paralelo a un incremento de la comorbilidad y al nivel de gravedad de los pacientes.
8. El índice SAPS II es el más potente predictor de mortalidad intrahospitalaria que hemos evaluado, de forma que cuando alcanza una puntuación superior a 26 en el momento del diagnóstico, la probabilidad de fallecimiento intrahospitalario se multiplica por 8.
9. El nivel de gravedad, la comorbilidad y la infección por *S. aureus* son los principales determinantes de mortalidad en la serie de casos estudiada.

Bibliografía:

BIBLIOGRAFÍA.

Abbott KC, Agoda LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron*. 2002; 91: 203-9.

Acar J, Michel PL, Varenne O, et al. Surgical treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1995; 16 (Suppl B): 94-98.

Adderson EE, Shikhman AR, Ward KE, et al. Molecular analysis of polyreactive monoclonal antibodies from rheumatic carditis: human anti-N-acetylglucosamine/anti-myosin antibody V region genes. *J Immunol*. 1998; 161: 2020-31.

Akwoah EF, Davies W, Liver S, et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart*. 2003; 89: 269-72.

Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH et al. Gender difference in infective endocarditis: pre and comorbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39: 101-7.

Aksoy O (b), Sexton DJ, Wang A, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 364-372.

Al Khafaji A, Angus D, Knaus WA, et al. The Acute physiology and chronic health evaluation ii article of Knaus et al with expert commentary by Dr. Derek Angus. *Journal of critical Care*. 2007; 22: 85-88.

Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, et al. Stroke location, characterization, severity and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology*. 2003; 1; 1341-6.

Anguera I, Miró JM, Cabell CH, et al. Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 976-81.

Anguera I, Del Rio A, Moreno A, et al. Complications of Native and Prosthetic Valve Infective Endocarditis: Update in 2006. *Curr Infect Dis Resp.* 2006; 8: 280-88.

Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez JC, et al. Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral. Resultados durante un periodo de 15 años (1987-2001). *Rev. Esp Cardiol.* 2005; 58: 1188-96.

Aoyagi S, Nishimi M, Kawano H, et al. Obstruction of St Jude Medical valves in the aortic position: significance of a combination of cineradiography and echocardiography. *J Thor Cardiovasc Surg.* 2000; 120:142-47.

Arguello EA, Varini S, Romorini A, et al. Infective endocarditis in the Argentine Republic. 3d International Symposium on modern concepts in endocarditis (Boston), 1995.

Ariza J, León C, Rodríguez Noriega A, et al. Conferencia de consenso. Conclusiones de la conferencia de consenso en infecciones por catéter. *Med Intensiva.* 2003; 27:615-20.

Baddeley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, et al. International Collaboration on endocarditis prospective cohort study group (ICE-PCS). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 519-29.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications. *Circulation.* 2005; 111: e394-e434.

Basterra FJ y Martínez MA. Comparación de la prevalencia de diabetes mellitus entre comunidades autónomas. *Medicina clínica.* 2007;129: 716-17.

Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1993; 17: 313-20.

Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, et al. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med.* 1994; 96: 211-19.

Bayer AS. Diagnostic criteria for identifying cases of endocarditis: revisiting the Duke criteria two years later [editorial]. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 298-302.

Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation*. 1998; 98: 2936-48.

Bellomo R, Ronco C, Kerllum J, et al. ADQI Workgroups. Acute renal failure: Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQUI) Group. *Crit Care Me*. 2004; 8: 204-12.

Benito N, Miró JM, De Lazzari E, et al. Health Cares-Associated native valve endocarditis in patients with no history of infection drug use: Current importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Inter Med*. 2009; 150: 586-94.

Benoit M, Thuny F, Le Priol Y, *et al*. The transcriptional programme of human heart valves reveals the natural history of infective endocarditis. *PLoS ONE*. 2010; 5: e8939.

Berlin JA, Abrutyn E et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 933-36.

Bin Abdulhak A, Baddour L, Erwin P, et al. Global and Regional burden of infective endocarditis, 1990-2010. A systematic review of the literature. *Global heart*. 2014; 9: 131-143.

Birmingham GD, Rahko PS, Ballantine R. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiogram. *Am Heart J*. 1992; 123: 774-81.

Botelho E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis related mortality with a management based approach. *Arch Inter Med*. 2009; 169: 1290-98.

Bouza E, Mensalvas A, Muñoz P, et al. Infective endocarditis-a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Baltimore. Medicine*. 2001; 80: 298-307.

Branger S, Casalta JP, Habib G, et al. Streptococcus pneumonia endocarditis: persistence of DNA on heart valve material 7 years after infectious episode. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 4435-37.

Braun S. Desafios actuales de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 543-5.

Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH, et al. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation.* 2005; 111: 1415-21.

Brinkman S, Bakhshim F, Abu H, et al. External validation of acute physiology and Chronic Health evaluation IV in Dutch intensive care units and comparison with acute physiology and chronic health evaluation ii and simplified acute physiology score ii. *Journal of Critical Care.* 2011; 26:105e11-105e18.

Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14: 177-207.

Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J.* 2001; 142: 75-80.

Cabell CH(a), Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Inter Med.* 2002; 162: 90-4.

Cabell CH(b), Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis investigation. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 255-72.

Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am heart J.* 2005; 150: 1092-98.

Casabé JH, Deschle H, Cortés C, et al. Predictores de mortalidad hospitalaria en 186 episodios de endocarditis infecciosa activa en un centro de tercer nivel (1992-2001). *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 578-85.

Castillo JC, Anguita MP, Ramírez J, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: A 10 year study. *Heart* 200; 83: 525-30.

Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, et al. Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64: 594-8.

Cecchi E, Parrini I, Chinaglia A, et al. New diagnostic criteria for infective endocarditis a study of sensitivity and specificity. *Eur Heart J.* 1997; 18: 1149-56.

Cecchi E, Chinaglia A, Parrini I, et al. Diagnostic value of echocardiography in infective endocarditis: a probabilistic approach. *G Ital Cardiol.* 1997; 27: 1245-51.

Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: tow-week combination therapy. *Ann Intern Med.* 1988; 109:619.

Charlson M, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373-83.

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* Nov 1994; 47: 1245-51.

Chin Y, Ling J, Shou C, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J. of Emerg Med.* 2013; 31: 935-41.

Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Management of patients with infective endocarditis by a multidisciplinary team approach: an operative protocol. *J Cardiovasc Med.* 2013; 14: 659-68.

Chorianopoulos E, Bea F, Katus HA, et al. The role of endothelial cell biology in endocarditis. *Cell Tissue Res.* 2009; 335: 153-63.

Chu VH, Christopher H, Cabell CH, et al. Early Predictors of In Hospital Death in Infective endocarditis. *Circulation.* 2004; 109:1745-49.

Chu VH, Woods CW, Miró JM, et al. Emergence of coagulase negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008; 15: 232-42.

Cianciulli TE, Lax JA, Beck MA, et al. Cinefluoroscopic assessment of mechanical disc prostheses: its value as a complementary method to echocardiography. *J Heart Valve Dis.* 2005; 14: 664-73.

Cisneros JM, Cobo J, San Juan R, et al. Education on antibiotic use. Education systems and activities that work. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Sep;31 Suppl 4:31-7. doi: 10.1016/S0213-005X(13)70130-7.

Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Susceptibility Testing. Twenty-second informational supplements CLSI document M100-S22, vol 32. Wayne, PA 2012

Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol.* 1998; 49: 96.

Cotrufo M, Carozza A, Romano G, et al. Infective endocarditis of native cardiac valves: 22 years surgical experience. *J heart Valve Dis.* 2001 Jul; 10: 478-85.

Currie P, Sutherland G, Jacob A, et al. A Review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J.* 1995; 16 (Suppl B): 15-18.

Daniel WG, Schröder E, Nonnast D, et al. Conventional and transesophageal echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 1987; 8 (Suppl J): 287-92.

Daniel WG, Mugge A. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 210-15.

Das M, Badley AD, Cockerill FR et al. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Am Rev Med.* 1997; 48: 25-33.

De Simone D, Tleyjeh I, Correa de Sa D, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's Endocarditis prevention guidelines. *Circulation.* 2012; 126: 60-64.

DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J.* 2015;170:830-36.

Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, et al. Guidelines Committee including the Paediatric Subgroup Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical care medicine.* 2013; 41: 2

Del Pont JM, DeCicco LT, Vartalitis C, et al. Infective endocarditis in children: clinical analyses and evaluation of two diagnostic criteria. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 1079-86

Delahaye F, Goulet V. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991: 1 year survey. *Eur Heart J.* 1995; 16: 394-401.

Delgado Ortega M. Tesis doctoral: ¿Es posible reducir la mortalidad de la Endocarditis Infecciosa? Cambios a lo largo de un periodo de 15 años. 2006.

Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1069-76.

Dillon J, Feigenbaum H, Konecke L, et al. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J.* 1973; 86: 698-704.

Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, et al. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 403-7.

Douglas PS, Khandheria B. TTE/TEE Appropriateness Criteria Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20:787-805.

Doulton T, Sabharwal N, Cairns HS, et al. Infective endocarditis in dialysis patients: New Challenges and old. *Kidney Int.* 2003; 64: 720-27.

Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis II Survival of bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol.* 1972; 53: 50.

Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994; 96: 200-9.

Durante-Mangani E, Bradley S, Selton-Suty C et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168:2095-103.

Ellis ME, Rhydderch D, Zwann F, et al. High incidence of line. Related infection and mechanical failure of an antiseptic-impregnated central venous catheter in highly immunocompromised patients. *Scand J infec dis.* 1996; 28: 91-93.

Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J.* 1988; 9: 43-53.

ESC guidelines. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. (New versión 2009).

ESC guidelines for the management of infective endocarditis 2015.

Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol.* 2012; 22: 2407–14.

Falcone M, Barzaghi N, Carosi G et al. Italian Study on Endocarditis. Candida infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine.* 2009; 88: 160-68.

Fefer P, Raveh D, Rudensky B, et al. Changing epidemiology of infective endocarditis: a retrospective survey of 108 cases, 1990-1999. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21: 432-37.

Fernández Guerrero M, Verdejo C. Hospital-acquired infective endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 16-23.

Fernández Guerrero M, Torres Perera R, Gómez Rodrigo J, et al. Infectious endocarditis due to non-typhi Salmonella in patients infected with human immunodeficiency virus: report of two cases and review. *Clin Infect Dis.* 1996; 22: 853-55

Fernández- Guerrero M. Endocarditis infecciosa: El microbio marca la diferencia. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 5-6.

Fernández Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:1287-97.

Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital-prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 769-75.

Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 522–30.

Fernández-Hidalgo N, Tornos P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev. Esp. Cardiol*. 2013; 66: 728-33.

Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 436–44.

Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, et al. Profile of infective endocarditis observed from 2003-2010 in a single center in Italy. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13: 545.

Foghsgaard J, Pedersen SA, Launbjerg J. Incidence and diagnosis of infectious endocarditis in Frederiksborg county, 1990-2000. *Ugeskr Laeger*. 2004;166:2446-50.

Fontana R, Canarepi P, Lleò MM, et al. Mechanisms of resistance of enterococci to beta-lactam antibiotics. *Eur J clin Microbiol Infect Dis*. 1990; 9:103.

Fournier PE, Casalta JP, Habib G, et al. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med*. 1996; 100: 629-33.

Fowler VG, Li J, Corey GR, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1072-78.

Fowler VG, Sanders LL, Kong LK, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: 59 prospectively identified cases with follow-up. *Clin Infect dis*. 1999; 28:106-14.

Fowler VG, Miró JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005; 293:57:106.

Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicentre study. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 1406.

Francischetto O, Almenara L, Simoes KM, et al. Healthcare-Associated Infective Endocarditis: a Case Series in Referral Hospital from 2006-2011. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103: 292-98.

Franzin L, Talano J, Stephanides L, et al. Esophageal echocardiography. *Circulation*. 1976; 54: 102-8.

Fukuda Y, Kuroia Y, Tabuchi H, et al. A thrombotic tendency in patients with infective endocarditis. *Jpn Circ J*. 1982; 46: 460-67.

Fye W. Jean François Fernel. *Clin Cardiol*. 1997; 20:1037-38.

Gavin PJ, Suseno MT, Cook FV, et al. Left sided endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: Successful treatment with meropenem and tobramycin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003; 47: 427-30.

Gálvez Acebal J, Rodríguez Baño J, Martínez Marcos FJ, et al. Prognostic factors in left sided endocarditis: results from the andalusian multicentre cohort. *BMC infect Dis*. 2010; 10: 17.

Gianntsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, García F, et al. Nosocomial vs community acquired infective endocarditis in Greek: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13:763-69.

Gómez J, García Vázquez E, Ruiz Gómez J. Clinical relevance of bacterial resistance: a historical approach (1982-2007). *Rev Esp Quimioter*. 2008; 21:115-22.

González I, Sarriá C, López J, et al. Symptomatic Peripheral Mycotic Aneurysms Due to infective endocarditis. *Medicine*. 2014; 93: 42-52.

González MT, Evangelista A, Almirante B, et al. Capítulo 2. Actualización en la endocarditis infecciosa; 2011.

Gouëlle JP, Asfar P, Brenet O, et al. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med.* 2000; 28: 377-82.

Gould FK, Denning DW, Elliot TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the working party of the British Society for antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 269-89.

Graupner C, Vilacosta I, San Román J, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J AM coll Cardiol.* 2002; 39: 1204-11

Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis: The task force on the prevention, diagnosis and treatment on infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009; 30: 2369-413.

Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2: 95-108.

Hanai M, Hashimoto K, Mashiko K, et al. Active infective endocarditis. Management and risk analysis of hospital death from 24 years experience. *Circ J.* 2008; 72: 2062-68.

Harris PS, Cobbs CG. Cardiac, cerebral and vascular complications of infective endocarditis. *Cardiol Clin.* 1996; 14: 437-50.

Harrison MJG, Hampton JR. Neurological presentation of bacterial endocarditis. *BMJ.* 1967; 2: 148-51.

Hart RG, Kagan-Hallet K, Joerns SE. Mechanisms of intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Stroke.* 1987; 18: 1048-56.

Heidenreich P, Masoudi F, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis; a cost effectiveness analysis. *Am J med.* 1999; 107:198-208.

Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis. A 17 years experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2781-87.

Hermans PE. The clinical manifestations of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982; 57:15.

Hernández A, García E, Laso A, et al. Endocarditis por *Candida* sp. Experiencia en un hospital terciario y revisión de la literatura. *Rev Esp Quimioter.* 2013; 26:51-55.

Herzberg MC. Persistence of infective endocarditis. En: *Persistent bacterial Infections.* Washington: ASM Press. 2000; p: 357-74.

Herzberg MC. Coagulation and thrombosis in cardiovascular disease: plausible contributions of infectious agents. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 16-19.

Herzberg MC, Nobbs A, Tao L, *et al.* Oral streptococci and cardiovascular disease: searching for the platelet aggregation-associated protein gene and mechanism of *Streptococcus sanguis* induced thrombosis. *J Periodontol.* 2005; 76: 2101-5.

Hessen MT, Abrutyn E: Gram-negative bacterial endocarditis. In Kaye (ed): *Infective Endocarditis.* 2nd Ed. New York, Raven Press. 1992, p 251.

Hienz S, Schennings T, Heimdahl A, et al. Collagen binding of *Staphylococcus aureus* is a virulence factor in experimental endocarditis. *J Infect Dis.* 1996; 174: 83-88.

Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Infective endocarditis: Changing epidemiology and predictors of 6 month mortality: a prospective cohort study. *European Heart journal.* 2007; 28: 196-203.

Hoen B, Selton-Suty C, Danchin N, et al. Evaluation of new clinical criteria versus the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 905-9.

Hoen B, Beguinot I, Rabid C, et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever or fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 298-302.

Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1 years survey in France. *JAMA*. 2002; 288: 75-81.

Hoffman C, Rice D, Shung HY. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs. *JAMA*. 1996; 276: 1473-1479.

Hogevik H, Olaison L, Anderson R, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5 years prospective study. *Medicine*. 1995; 74: 324-339.

Houpikian P, Raoult D. Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult to culture pathogens in infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003; 21: 207-17.

Houpikian P, Raoult D. Blood culture negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84: 167-73.

Hung HC, Chen SC, Chan KC, et al. Retrospective evaluation of infective endocarditis over ten years in Taiwan. *J Heart Valve Dis*. 2013; 22: 248-56.

Ivert TSA, Dismukes WE et al. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1984; 69: 223-32.

Jay R McDonald. Acute Infective Endocarditis. *Infect dis Clin North Am*. 2009; 23: 643-64.

John V, Hibberd PL, Karchemer AW, et al. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: Optimal management and risk factors for death. Clin Infect Dis. 1998; 26: 1302-09.

Kanavos K, Antoniadou A, Venetis C, et al. Retrospective analysis of Duke's criteria in 60 cases of infective endocarditis. 3d International Symposium on modern concepts in endocarditis (Boston) 1995.

Kanter MN, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis Neurology. 1991; 41: 1015-20.

Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: Microbiologic and clinical observations as guides therapy. Ann Intern Med. 1983; 98: 447-55.

Karchmer AW. Infective endocarditis. En: Branwnwald E, editor. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Filadelfia: WB Saunders Company; 1997. p. 1077-125.

Karchmer AW. Branwald's Heart Disease (eds Zipes DP Libby P, Bonow RO and Branwald E). Elsevier Saunders. 2005: 1633-1656.

Karth GD, Koreny M, Binder T, et al. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: Clinical course and prognosis. Critical Care. 2002; 6:149-54.

Kazanjian P. Infective endocarditis: review of 60 cases treated in community hospitals. Infec Dis Clin Practice. 1993; 41-46.

Kazelian L, Vidal L, Neme R, et al. Endocarditis infecciosa active: 152 casos. Medicina (Buenos Aires). 2012; 72: 109-14.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. Critical Care Medicine. 1985; 13:818-29.

Komshian SV, Tablan O, Palutke W, et al. Characteristics of left sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Rev Infect Dis.* 1990; 12: 693-702.

Korem M, Israel S, Gilon D, et al. Epidemiology of infective endocarditis in a tertiary-center in Jerusalem: A 3 years prospective survey. *Europ J Inter Medic.* 2014;25: 550-55.

Krivokapich J, Child JS. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in diagnosis and management of infective endocarditis. *Cardiol clin.* 1996; 14: 363-68.

Kung VW, Jarral OA, Shipolini AR, et al. Is it safe to perform coronary angiography during acute endocarditis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 13:158–67.

Kuruppu J, Corretti M, Mackowiak P, et al. Overuse of transthoracic echocardiography in the diagnosis of native valve endocarditis. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1715-20.

Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis. Use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment selection bias. *Circulation.* 2010; 121: 1005-13.

Lamas CC, Eykin SJ. Bicuspid aortic valve. A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 336-41.

Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart.* 2003; 89:258-62.

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicentre Study. *JAMA.* 1993; 270: 2957-63.

Lederman MM, Sprague L, Wallis RS et al. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1992; 7: 52.

Lengyel M. the impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis.* 1997; 6: 204-11.

Leone S, Ravasio V, Durante-Mamgani E, et al. Epidemiology, characteristics and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian study on Endocarditis. *Infection.* 2012; 40: 527-35.

Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, et al. Quantitative Histological examination of bioprosthetic heart valves. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 590-96.

Lerner P, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966; 274: 199-206.

Li J, Sexton D, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 633-38.

Lindner JR, Case R, Dent JM, et al. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis: an evaluation based on the pretest probability of disease. *Circulation.* 1996; 93: 730-36.

Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, et al. Health care associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 584-94.

López Dupla M, Hernández S, Olona M, et al. Características clínicas y evolución de la endocarditis infecciosa en una población general no seleccionada, atendida en un hospital docente que no dispone de cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 1131-39.

López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-dependent profile of left-side infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010; 121: 892-97.

Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1749–54.

Losa J, Miro J, Del Rio A, et al. Infective endocarditis not related to intravenous drug abuse in HIV infected patients: report of eight cases and review of literature. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9: 45-54.

Lowry RW, Zoghbi WA, Baker WB, et al. Clinical impact of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 1994; 73: 1089-91.

Loza E, Morosini MI, Cantón R. Microbiología de la endocarditis. Capítulo 3; pag. 55-56. Actualización en la endocarditis infecciosa. 2011.

Luaces Méndez M. Factores determinantes e implicaciones pronósticas del tamaño de la vegetación en el primer ecocardiograma transesofágico en la endocarditis infecciosa. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 2010. ISBN 978-84-693-1125-7

McCarthy JT, Stecklberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long term haemodialysis. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 1008-14.

McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, et al. Enterococcal native valve endocarditis: Report of 107 episodes from the International Collaboration on endocarditis Merged Database. *Am J Med*. 2005; 11: 759-66.

McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med*. 1987; 82: 681-82.

Madico GE, Rice PA. 16S-ribosomal DNA to diagnose culture negative endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008; 10: 280-86.

Major R. Notes on the history of endocarditis. *Bull Hist Med* 1945.p.351-9.

Manolis AS, Melita H. Echocardiographic and clinical correlates in drug addicts with infective endocarditis. Implication of vegetation size. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 2461-65.

Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, et al. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 44 :2-10.

Manzano MC, Vilacosta I, San Román JA, et al. Síndrome coronario agudo en la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 24-31.

Maraj S, Jacobs LE, Kung SC, et al. Epidemiology and outcome of infective endocarditis in haemodialysis patients. *Am J Med Sci.* 2002; 324: 254-60.

Marín M, Muñoz P, Sánchez M, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine.* 2007; 86: 195-202.

Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estévez A, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:1213–17.

Matsumoto JY, Wilson WR, Wright AJ, et al. Synergy of penicillin and decreasing concentration of aminoglycosides against enterococci from patients with infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980; 18: 944.

Millar B, Moore J, Mallon P, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis.* 2001; 33: 673-80.

Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 353-65.

Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, et al. Long term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2013 Aug 20.

Miranda Montero S, Rodríguez Esteban M, Álvarez Acosta L, et al Endocarditis infecciosa en la Unidad de Medicina Intensiva. *Medicina Intensiva.* 2012; 36: 460-66.

Minne L, Abu Hanna A, de Jonge E. Evaluation of Sofa based model for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical Care* 2008, 12: R161.

Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 239-64.

Moura L, Zamorano J, Moreno R, et al. Mortalidade perioperatoria e prognóstico da endocardite infecciosa. *Rev port Cardiol.* 2002; 21: 989-99.

Morrelion P, Que YA, Bayer SA: Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infec Dis Clin North AM.* 2002; 16: 297.

Morrelion P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004; 363: 139-49.

Mouly S, Ruimy R, Launay O, et al. The changing clinical aspects of infective endocarditis: Descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J. Infect.* 2002; 45: 248-56.

Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: Clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Int Care Med.* 2004; 30: 2046-52.

Mügge A, Daniel WG, Krank G, et al. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: 631-38.

Munita JM, Arias CA, Murray BE. Enterococcal endocarditis: can win the war? *Curr infect dis rep.* 2012; 14: 339-49.

Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis in the 21 st century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 463-73.

Murray BE. Beta-lactamase producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36: 2355.

Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N England J Med.* 2001; 345: 1318-30.

Nashef SAM, Roques F, Sharples L, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. Euroscore II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 4:1-12.

Netzer R, Zollinger E, Seiler C, et al. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An Analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart.* 2000; 84:25-30.

Nishimura R, Otto C, Bonow R, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation.* 2014;129:e521-e64.

Núñez Aragón R, Botet Montoya P, Mateu Pruñonosa L, et al. Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31: 15–22.

Observatorio español sobre drogas 2007.

Olaechea P, Álvarez Lerma F, Sánchez M, et al. Evaluación del estado de gravedad de pacientes con infecciones graves. Criterios de ingreso en unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27: 342-352.

Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *European Heart Journal.* 2013 ; 34 : 1999-2006.

Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *BMJ* 1885 p 467-70; 522-6; 77-79.

Oyonarte M, Montagna R, Braun S, et al. Endocarditis infecciosa: Características clínicas, complicaciones y mortalidad en 506 pacientes y factores pronósticos de sobrevivida a 10 años (1998-2008). Estudio cooperative nacional en endocarditis infecciosa en Chile (ECNEI-2). *Rev Med Chile*. 2012; 140: 1517-28.

Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology and valve replacement in the United States From 2000 to 2011. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65: 2070-76.

Pedersen WR, Walker M, Olson JD, et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest*. 1991; 100: 351-56.

Peled N, Pitlik S, Livni G, et al. Impact of age on clinical features and outcome of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 473-75

Pensati EL, Smith IM. Infective endocarditis with negative blood cultures. An Analysis of 52 cases. *Am J Med*. 1979; 66:43.

Pérez de Prado A, García Fernández MA, Barambio M, et al. The usefulness of transesophageal echocardiography in general intensive care units. *Rev Esp Cardiol*. 1994; 47: 735-40.

Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012; 85: 981-86.

Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002; 122: 302-10.

Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010; 121 : 1141-52.

Poesen K, Pottel H, Colaert J, et al. Epidemiology of infective endocarditis in a large Belgian non-referral hospital. *Acta Clinica Belgica*. 2014 ; 69 : 183-90.

Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010; 121: 1141-52.

Raoult D, Fournier PE, Drancourt M *et al*. Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 646-52.

Rekik S, Trabelsi I, Hentati M, et al. Infective endocarditis in haemodialysis patients: clinical features, echocardiographic data and outcome: a 10 year descriptive analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13: 350-54.

Rivas P, Alonso J, Moya J, et al. The impact of hospital acquired infections on the microbial aetiology and prognosis of late Honest prosthetic valve endocarditis. *Chest*. 2005; 128: 764-71.

Roca B y Marco M. Presentation and outcome of infective endocarditis in Spain: a retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2007; 11: 198-203.

Roder BL, Wandall DA, Espersen F et al. Neurologic manifestations in Staphylococcus aureus endocarditis: A review of 260 bacteraemia cases in nondrug addicts. *Am J Med*. 1997; 102: 379-86.

Rodríguez Esteban M, Anguita M, Castillo JC, et al. Características clínicas y evolución de la EI recurrente en no drogadictos. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54: 1075-80.

Rodríguez Esteban M, Anguita M, Miranda Montero S, et al. Infective endocarditis in two Spanish university hospitals in different geographical locations with and without a cardiac surgery department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32: 297-301.

Rodríguez Esteban M, Carballo Arzola L, Miranda Montero S, et al. Cumplimiento de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y morbimortalidad por endocarditis infecciosa. *Rev Clin Esp*. 2015. pii: S0014-2565(15)00199-X. doi: 10.1016/j.rce.2015.07.008.

Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23: 73-98.

Rosen A, Fowler VJ, Corey G, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med.* 1999; 130:810-20.

Rostagno C, Rosso G, Puggelli F, et al. Active infective endocarditis: Clinical characteristics and factors related to hospital mortality. *Cardiol J.* 2010; 17: 566-73.

Roudaut R, Barbeau P, Leherissier A, et al. Diagnostic contribution of transesophageal echocardiography in infectious endocarditis. A propose of 101 cases. *Arch Mal Coeur.* 1993; 86: 49-55.

Rovero C, Greub G, Lepidi H, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:163-67.

Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16: 319-37.

Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF. Mycotic aneurysm, subarachnoid haemorrhage and indications for cerebral angiography in infective endocarditis. *Stroke.* 1987; 18: 1057-60.

Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: Review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis.* 1996; 22: 276-86.

Sarriá C, Vilacosta I, San Román JA. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA, editores. *Endocarditis infecciosa.* Barcelona: Prous Science; 2002. p. 57-77.

Schoepf U, White R, Woodard P, et al. ACR Appropriateness Criteria® suspected infective endocarditis. Agency for Healthcare Research and Quality. 2011. Available at: <http://guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=32600>. Accessed February 20, 2014.

Sevilla T, Revilla A, López J, et al. Influence of sex on left-side infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63:1497-500.

Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA, et al. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 1185-90.

Shapiro, S, Bayer A. Transesophageal and Doppler echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Chest*. 1991; 100: 1125-30.

Shapiro SM, Young E, Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest*. 1994; 105: 377-82.

Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 391-97.

Slama MA, Novara A, Van de Putte P, Diebold B, et al. Diagnostic and therapeutic implications of transesophageal echocardiography in medical ICU patients with unexplained shock, hypoxemia, or suspected endocarditis. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 916-22.

Slipczuk L, Codolosa JN, Dávila CD, et al. Infective endocarditis Epidemiology Over Five Decades: a Systematic Review. *Plosone*. 2013, 8: e82665.

Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 216-21.

Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard, et al. Emboli infective endocarditis: The prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 635-40.

Taams MA, Gussenhoven EJ, Bos E, et al. Enhanced morphological diagnosis in infective endocarditis by transesophageal echocardiography. *Br Heart J*. 1990; 63: 109-13.

Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: Clinical features in young and elderly patients. *Am J Med.* 1987; 83: 626-34.

Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital acquired infective endocarditis. *Arch Inter Med.* 1988; 148: 1601-03.

Thangaroopan M, Choy J. Is transesophageal echocardiography overused in the diagnosis of infective endocarditis? *Am J Cardiol.* 2005; 95: 295-97.

Thayer W. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1926. p. 1.

Thompson RL. Staphylococcal infective endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982; 57: 106.

Thuny F; Botelho E, Casalta JP et al. Can we really achieve a 1 year mortality rate lower than 10% in patients with infective endocarditis? In reply. *Arch Intern Med.* 2010; 170:211-12.

Thuny F(b), Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart* 2010; 169: 1290-98.

Thuny F, Burtheret S, Mancini J, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J.* 2011; 23: 2027-33.

Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: Challenges and perspectives. *Lancet.* 2012; 379: 965-75.

Timsit JF, Dubois Y, Minet C et al, New challenges in the diagnosis, Management, and prevention of central venous catheter related infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32 : 139-50.

Tleyjeh IM, Stecklberg J, Murad H, et al. Temporal Trends in infective endocarditis. A population based study in Olmsted county, Minnesota. *JAMA.* 2005 ; 293: 3022-28.

Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H et al. A systematic review of population base studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007;132: 1025-35.

Tornos P. Endocarditis infecciosa: ¿Tratamos correctamente a nuestros pacientes?. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55:789-90.

Tornos P. Endocarditis infecciosa: Una enfermedad grave e infrecuente que precisa ser tratada en hospitales con experiencia. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1145-47.

Tornos P, Fernández Hidalgo N, Almirante B, et al. Sex differences in native valve infective endocarditis in a single tertiary care hospital. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 92-98.

Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: Lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005; 91: 571-75.

Tugcu A, Yildirimtürk Ö, Baytaroglu C, et al. Clinical spectrum, presentation and risk factors for mortality in infective endocarditis: a review of 68 cases at a tertiary care center in Turkey. *Türk Kardiyol Dern-Arch Turk Soc Cardiol*. 2009; 37: 9-18.

Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1215.

Turnier E, Kay JH, Bernstein S, et al. Surgical treatment of candida endocarditis. *Chest*. 1975; 67: 262-268.

United States Renal Data System. *USRDS 1999 Annual Data report*. Bethesda, Md National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1999: 39-55.

Vilacosta I, Camino A, Sarriá C, et al. Mechanical compression of a coronary artery due to a periannular extension of aortic endocarditis: Diagnosis by transesophageal echocardiography. *Am Heart J*. 1994; 128: 823-27.

Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1489-95.

Veltrop MH, Bancsi MJ, Bertina RM, et al. Role of monocytes in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infect Immun*. 2000; 68: 4818-21.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care med*. 1996; 22: 707-10.

Von Reyn CF, Arbier RD. Case definitions for infective endocarditis. *Am J Med*. 1994; 96: 220-22.

Vogel W, Stoll HP, Bay W, et al. Cineradiography for determination of normal and abnormal function in mechanical heart valves. *Am J Cardiol*. 1993; 71:225–32.

Walace S, Walton B, Kharbanda R, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88:53-60.

Walls G, McBride S, Raymond N, et al. Infective endocarditis in New Zealand: data from the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *NZMJ*. 2014; 127: 38-51.

Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007; 297: 1354-61.

Watanakunakorn C. Infective endocarditis as a result of medical progress. *Am J Med*. 1978; 64: 917-19.

Watanakunakorn C, Burket T. Infective endocarditis in a large community teaching hospital, 1980-90. A review of 210 episodes. *Medicine*. 1993; 72: 90-102.

Watkin RW, Lang S, Lambert PA *et al*. The microbial diagnosis of infective endocarditis. *J Infect*. 2003; 47: 1-11.

Weinstein L, Schelesinger JJ: Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis. *N Engl J Med*. 1974; 291:1122.

Werner A. The death of Mozart. *J R Soc Med.* 1996; 89:59.

Yeahamn MR, Norman DC, Bayer AS. Staphylococcus aureus susceptibility thrombin-induced platelet microbicidal protein is independent of platelet adherence and aggregation in vitro. *Infect Immun.* 1992; 60: 2368-74.

Zeng L, Zampetaki A, Margariti A, et al. Sustained activation of XBP1 splicing leads to endothelial apoptosis and development in response to disturbed flow. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 8326-31.

Zimnet I. Nervous system complications in bacterial endocarditis. *Am J Med.* 1969; 47: 593-607.

