



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

TESIS DOCTORAL

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN AUSENCIA DE LESIÓN  
CARDÍACA PREDISPONENTE CONOCIDA: PATOGENIA,  
EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

CONDUCTA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS ANTE  
LAS RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS DE  
ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN NUESTRO MEDIO

Francisco José Castillo Bernal

TITULO: *ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN AUSENCIA DE LESIÓN  
CARDÍACA PREDISPONENTE CONOCIDA: PATOGENIA,  
EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. CONDUCTA DE  
LOS PROFESIONALES SANITARIOS ANTE LAS  
RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS  
INFECCIOSA EN NUESTRO MEDIO*

AUTOR: *Francisco José Castillo Bernal*

---

© Edita: UCOPress. 2018  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>  
[ucopress@uco.es](mailto:ucopress@uco.es)

---

**Doctorando:**

Francisco José Castillo Bernal

**Directores:**

Dr. Manuel Pan Álvarez-Ossorio

Dr. Manuel Pablo Anguita Sánchez

A mi familia

A Paloma



## **Agradecimientos**

Me gustaría expresar mi agradecimiento en unas líneas a todas aquellas personas que han contribuido al desarrollo de esta tesis doctoral.

Gracias a todos los que han sido mis directores durante mi proyecto de tesis doctoral: Dr. Manuel Anguita, Dr. José Suárez de Lezo y Dr. Manuel Pan. Les quiero agradecer la supervisión y tutela de esta tesis, pero también la formación que he recibido durante toda la residencia. En estas líneas también quiero agradecerle su apoyo incondicional al Dr. Juan Carlos Castillo. La atención al paciente con endocarditis infecciosa en el Hospital Reina Sofía de Córdoba es una de las mejores de España gracias al tiempo que dedican desde hace años a estudiar y comprender una patología poco frecuente y difícil de manejar. Siempre os he admirado por ello, y para mi habéis sido unos maestros excepcionales.

Me gustaría extender este agradecimiento a todo el Servicio de Cardiología del Hospital Reina Sofía de Córdoba: facultativos, enfermería y auxiliares, celadores y secretarios. Para mi siempre han formado una gran familia, y gracias a todos ellos me he sentido parte de ella.

Gracias a todos aquellos compañeros que he tenido durante la residencia: a mis “resis mayores”, mis compañeras de año y mis “resis-pequeños”. He aprendido mucho de todos vosotros. Gracias también a todos mis amigos de la facultad y la residencia, y a mis amigos de toda la vida. De todos vosotros siempre he recibido vuestro cariño y confianza.

Quiero darle las gracias a mi familia, en especial a mis abuelos y abuelas, a Paco e Inmaculada, a mi tía Isa, a mis hermanas. Y sobretodo, a mi padres. A mi padre, científico de toda la vida, catedrático de universidad, mentor para muchos doctores, un ejemplo y un espejo donde mirarme durante toda la vida, desde el punto de vista profesional y personal. A mi madre, científica, ama de casa y profesora, a veces todo a la vez, su empeño y sacrificio me ha llevado no solo a ser médico, sino a la persona que soy.

Y muy especialmente a Paloma, mi compañera de viaje, un ejemplo todos los días de mi vida. Apenas empezamos a recorrer nuestro camino juntos y ya me has enseñado tantas cosas. Siempre a mi lado, animándome, paciente, luchadora. Simplemente gracias.







## Indice

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1. Introducción y reseña histórica</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2. Incidencia</b> .....	<b>14</b>
<b>1.2.1. Limitaciones de los estudios publicados</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3. Patogenia</b> .....	<b>16</b>
1.3.1. Desarrollo de la endocarditis trombotica no bacteriana .....	17
1.3.2. Conversión de la ETNB a endocarditis infecciosa.....	19
1.3.3. Factores de riesgo para endocarditis infecciosa .....	21
1.3.3.1. Factores de riesgo cardiológicos .....	22
1.3.4. Endocarditis relacionada con la atención sanitaria (ERAS) .....	24
1.3.5. La edad avanzada como factor de riesgo.....	25
1.3.6. Hepatopatía crónica.....	25
<b>1.4. El equipo multidisciplinario en la endocarditis infecciosa</b> .....	<b>25</b>
<b>1.5. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa</b> .....	<b>27</b>
1.5.1. Evolución en los criterios diagnósticos de la endocarditis infecciosa .....	28
1.5.2. Definición de los criterios mayores.....	29
1.5.3. Definición de los criterios menores.....	34
<b>1.6. Profilaxis de la endocarditis infecciosa</b> .....	<b>35</b>
1.6.1. Bases teóricas de la profilaxis antimicrobiana .....	36
1.6.2. Restricciones en el uso de la profilaxis.....	36
1.6.3. Población en riesgo .....	38
1.6.4. Procedimientos de riesgo.....	39
1.6.5. Profilaxis en los procedimientos dentales.....	39
1.6.6. Recomendaciones para intervenciones cardíacas o vasculares.....	40
1.6.7. Endocarditis infecciosa asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos ..	41
<b>1.7. Etiología de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa</b> .....	<b>41</b>
1.7.1. Endocarditis infecciosa por estafilococos .....	42
1.7.2. Endocarditis infecciosa por estreptococos y enterococos .....	43
1.7.3. Endocarditis por bacilos y cocos gram negativos.....	44
1.7.4. Endocarditis por bacilos gram positivos.....	44
1.7.5. Endocarditis por anaerobios .....	45
1.7.6. Endocarditis por Fiebre Q .....	45
1.7.7. Endocarditis por hongos .....	46
1.7.8. Endocarditis con cultivo negativo .....	47
1.7.9. Diagnóstico microbiológico de la endocarditis infecciosa .....	47
<b>1.8. Tratamiento médico de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa</b> .....	<b>49</b>
1.8.1. Tratamiento de la endocarditis por estreptococos orales y del grupo bovis.....	51
1.8.2. Tratamiento de la endocarditis por Streptococcus pneumoniae, estreptococos betahemolíticos (grupos A, B, C y G) .....	54
1.8.3. Tratamiento de la endocarditis por estafilococos.....	55
1.8.4. Tratamiento de la endocarditis por enterococos.....	57

1.8.5.	Tratamiento de la endocarditis por bacterias gram negativas .....	59
1.8.6.	Tratamiento de la endocarditis con hemocultivos negativos .....	60
1.8.7.	Tratamiento de la endocarditis fúngica .....	61
1.8.8.	Tratamiento antibiótico empírico de la endocarditis infecciosa.....	61
<b>1.9.</b>	<b>Tratamiento de las complicaciones de la endocarditis infecciosa en la válvula nativa</b>	
<b>izquierda</b>	<b>.....</b>	<b>62</b>
1.9.1.	Insuficiencia cardíaca .....	64
1.9.2.	Sepsis o infección incontrolada.....	66
1.9.3.	Embolia sistémica: prevención y tratamiento.....	68
1.9.4.	Complicaciones neurológicas.....	70
1.9.5.	Aneurismas infecciosos.....	72
1.9.6.	Complicaciones esplénicas.....	72
1.9.7.	Miocarditis y pericarditis.....	72
1.9.8.	Alteraciones del ritmo y la conducción cardíacas .....	73
1.9.9.	Complicaciones osteomusculares .....	73
1.9.10.	Complicaciones renales .....	74
<b>1.10.</b>	<b>Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa: principios y método.....</b>	<b>74</b>
1.10.1.	Valoración del riesgo quirúrgico .....	74
1.10.2.	Manejo preoperatorio y perioperatorio .....	75
1.10.3.	Estrategia quirúrgica y técnicas .....	75
1.10.4.	Complicaciones postoperatorias.....	77
<b>1.11.</b>	<b>Pronóstico de la endocarditis infecciosa .....</b>	<b>77</b>
1.11.1.	Pronóstico a corto plazo .....	78
1.11.2.	Pronóstico a largo plazo.....	78
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>79</b>
2.1.	Hipótesis .....	81
2.2.	Objetivos principales .....	81
2.3.	Objetivos secundarios .....	81
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>83</b>
3.1.	Diseño y población de estudio .....	85
3.1.1.	Objetivos principales 1, 2 y 3. Base de datos de pacientes con endocarditis infecciosa.....	85
3.1.2.	Objetivo principal 4. Encuesta poblacional a los profesionales implicados en la prescripción de profilaxis antibiótica para endocarditis infecciosa.....	95
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>99</b>
4.1.	Análisis de los pacientes incluidos en la base de datos de endocarditis.....	101
4.1.1.	Características generales de la muestra.....	101
4.1.2.	Evolución en el número de casos anual .....	105
4.1.3.	Evolución de la edad durante el período de estudio .....	106
4.1.4.	Análisis comparativo entre los pacientes con cardiopatía y sin cardiopatía predisponente en la serie global .....	109

4.1.5. Factores predictores asociados a endocarditis infecciosa en ausencia de cardiopatía estructural .....	122
4.1.6. Análisis comparativo entre los pacientes con cardiopatía y sin cardiopatía predisponente en el período 2001-2014.....	123
4.1.7. Análisis comparativo en el grupo de pacientes sin cardiopatía .....	134
4.1.8. Análisis comparativo en función de la edad en pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo .....	142
4.1.9. Análisis comparativo en función de la edad en pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo sin cardiopatía.....	149
<b>4.2. Conducta de los profesionales sanitarios ante las recomendaciones de profilaxis de endocarditis infecciosa en nuestro medio .....</b>	<b>156</b>
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>161</b>
<b>5.1. Análisis de los pacientes incluidos en la base de datos de endocarditis infecciosa</b>	<b>163</b>
5.1.1. Evolución en el número de casos anual .....	165
5.1.2. Evolución de la edad según período de estudio .....	166
5.1.3. Análisis comparativo entre los pacientes con cardiopatía y sin cardiopatía predisponente en la fase activa.....	167
5.1.4. Análisis de supervivencia en función de la presencia de cardiopatía predisponente	176
5.1.5. Análisis de predictores de eventos en la serie global y en el período 2001-2014	178
5.1.6. Análisis de predictores de asociados a endocarditis infecciosa en ausencia de cardiopatía estructural .....	182
5.1.7. Análisis comparativo en el grupo de pacientes sin cardiopatía .....	184
5.1.8. Análisis de supervivencia en función del período de estudio en pacientes sin cardiopatía.....	189
5.1.9. Análisis de predictores de eventos en pacientes sin cardiopatía.....	189
5.1.10. Análisis comparativo en función de la edad en pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo .....	192
5.1.11. Análisis de supervivencia en función de la edad en pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo .....	195
<b>5.2. Análisis sobre la conducta de los profesionales sanitarios ante las recomendaciones de profilaxis de endocarditis infecciosa en nuestro medio .....</b>	<b>197</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>199</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>203</b>

# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1. Introducción y reseña histórica

La primera descripción de la endocarditis infecciosa (EI) data de 1554 y se halla en el libro *Medicina* del matemático, astrónomo y médico francés Jean François Fernel<sup>1</sup>. Sin embargo, fue Sir William Osler quién, en 1885, sintetizó en tres conferencias el trabajo publicado por otros autores en revistas de ginecología y cirugía, tituladas “The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis”<sup>2</sup>, que realizaba una revisión de 209 pacientes que encajaban en la descripción de varón joven con enfermedad valvular cardíaca de origen reumático. Previamente ya había sido descrita la presencia de bacterias en las vegetaciones por Virchow, Winge y Heiberg de forma independiente, pero no sería hasta más tarde cuando se conoció el origen fundamentalmente estreptocócico de la infección.

El cambio en la epidemiología de la EI a lo largo del siglo XX y principios del siglo XXI constituye un reflejo de la propia evolución de la medicina. Varios son los factores diferenciadores que han provocado dicha evolución: el conocimiento y uso generalizado de los antibióticos (el uso de la penicilina disminuyó la incidencia de fiebre reumática, aunque su abuso dio lugar a la aparición de microorganismos como *Staphylococcus aureus* resistente a cloxacilina), el desarrollo en la década de 1960 de la circulación extracorpórea y el recambio valvular<sup>3</sup> (apareciendo a su vez una entidad con una elevada mortalidad, la endocarditis protésica), el incremento de la esperanza de vida en los países industrializados (con el consiguiente aumento en el número de valvulopatías degenerativas y de portadores de prótesis valvulares) y el progresivo aumento de los procedimientos invasivos (inserción de catéteres venosos, sondaje urinario, etc) que ha provocado un incremento en el número de casos relacionados con la atención sanitaria.

En los últimos 20 años se han producido algunos avances en el diagnóstico gracias a las técnicas de imagen, como el ecocardiograma transesofágico y el ecocardiograma 3D<sup>4-6</sup>, o técnicas de tomografía computerizada multicorte o medicina nuclear<sup>7,8</sup>, y mejoras en la técnica quirúrgica (mejores medios de protección miocárdica, nuevas técnicas de sustitución valvular, etc), que hacían presagiar un descenso en la morbimortalidad de esta enfermedad.

Sin embargo, en estos últimos años también hemos tomado consciencia de que, como consecuencia del progreso médico, podemos ser responsables de un gran número de infecciones<sup>9-12</sup>, que a pesar de ello son difícilmente prevenibles<sup>12,13</sup>, que los pacientes presentan cada vez una edad más avanzada<sup>14</sup>, y que pese a los avances en el diagnóstico y en

el tratamiento médico y quirúrgico de esta enfermedad, su mortalidad se mantiene estable a lo largo del tiempo<sup>15-17</sup>.

La EI sobre válvulas nativas del lado izquierdo ha experimentado una evolución acorde con los cambios descritos anteriormente<sup>18</sup>, y en la actualidad puede describirse como una infección que acontece en pacientes de edad avanzada, provocada por microorganismos agresivos y con alta resistencia a antibióticos (como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos* o *Enterococcus spp*), que presentan como factores de riesgo o bien una valvulopatía degenerativa o, como comienza a ser más frecuente en los últimos años, no presentan ninguna lesión cardíaca predisponente, y el antecedente de una actividad relacionada con la atención sanitaria o una co-morbilidad predisponente a sufrir esta infección.

Sobre esta base nos proponemos analizar el perfil epidemiológico, clínico y pronóstico de aquellos enfermos que, sin presentar una lesión cardíaca predisponente, sufren un episodio de EI, puesto que pensamos que desde el conocimiento profundo de este subgrupo podremos mejorar la prevención de las bacteriemias hospitalarias, la detección precoz en pacientes con riesgo conocido, la identificación rápida de aquellos con mayor riesgo de complicaciones y la formación de equipos multidisciplinarios para el manejo de esta enfermedad.

### **1.2. Incidencia**

La EI es una enfermedad poco frecuente, y la incidencia que se describe se mantiene estable entre 3,1 y 7,9 casos por 100.000 habitantes y año<sup>19,20</sup>. Sin embargo, este concepto de estabilidad ha ido cambiando con la publicación de los últimos estudios poblacionales<sup>21,22</sup>, como puede apreciarse en la tabla 1. En estos estudios se describe que la incidencia es creciente y máxima en hombres mayores de 70 años, y que es debida en gran medida a las infecciones adquiridas en relación a la atención sanitaria<sup>10,14</sup>.

**Tabla 1. Incidencia de endocarditis infecciosa en estudios poblacionales**

Autor/año	Período de estudio	Localización del estudio	Incidencia (episodios / 100.000 hab y año)	Incidencia en grupos especiales
Goulet, V, 1986 <sup>23</sup>	1983	Francia (6 regiones)	1,8	
Delahaye F, 1991 <sup>16</sup>	1991	Francia (6 regiones)	2,4	14,5 hombres entre 70 y 88 años
Hoen B, 2002 <sup>19</sup>	1999	Francia (6 regiones)	3,1 (IC 95% 2,8-3,5)	25,2 (IC 95% 19,6-30,8) hombres 80-84 años
Sy RW, 2010 <sup>14</sup>	2000-2006	Australia (NSW)	4,7 (IC 95% 4,4-4,9)	14,5 (IC 95% 11,1-18,0) mujeres 80-84 años
De Sa DD, 2010 <sup>24</sup>	2001-2006	Olmsted County	7,9	9,1 en hombres, 6,7 en mujeres
Fedeli U, 2011 <sup>22</sup>	2000-2008	Italia (Veneto)	4,4	4,1 en 2000-2002, 4,9 en 2006-2008 (p = 0,003)
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NSW: New South Wales. Tomado de Fernández-Hidalgo <i>et al</i> <sup>25</sup> .				

Aunque algunos autores afirman que en los últimos años no se han producido cambios significativos en la incidencia de endocarditis<sup>19,20</sup>, un estudio poblacional retrospectivo realizado en Reino Unido demostró un aumento progresivo de la incidencia de endocarditis entre enero de 2004 y septiembre de 2009<sup>21</sup>. Otros autores también describen un aumento en la incidencia de EI en Estados Unidos durante la última década<sup>26</sup>, asociado a un aumento significativo de los casos producidos por *Streptococcus sp.* y similares tasas de hospitalización y cirugía.

A la luz de estos resultados, a pesar de su creciente incidencia, la EI sigue siendo una enfermedad infrecuente, extremadamente grave y compleja en su diagnóstico y manejo. De ello se derivan dos consecuencias: la necesidad de disponer de equipos multidisciplinares con suficiente experiencia en su manejo y que los estudios existentes están sesgados por necesidad.



### **1.2.1. Limitaciones de los estudios publicados**

Al tratarse de una enfermedad poco frecuente y que precisa en la mayor parte de los casos un tratamiento combinado médico y quirúrgico, los pacientes tienden a acumularse en centros de referencia. Ello conlleva que sean los hospitales de tercer nivel los que acumulen la mayor cantidad de artículos originales publicados en la literatura, incurriendo en al menos dos tipos de sesgo:

- Sesgo de selección: estos hospitales atienden pacientes más complejos y realizan más procedimientos invasivos, y por lo tanto es esperable hallar un mayor porcentaje de casos relacionados con la atención sanitaria.
- Sesgo de referencia: reciben pacientes derivados desde otros centros con el diagnóstico o la sospecha de EI, con el objetivo de ser sometidos a cirugía, ya que no se suelen derivar pacientes sin ningún tipo de complicación o aquellos en estado terminal.
- Además la EI precisa de un alto índice de sospecha, por lo que es probable que queden casos sin diagnosticar en centros con escasa experiencia clínica.

Así pues, existe una evidente limitación a la hora de describir la incidencia de esta enfermedad. Los estudios poblacionales publicados son escasos y abarcan zonas geográficas muy concretas, y el único estudio multinacional sobre la epidemiología actual de la EI<sup>10</sup> también reconoce estas limitaciones, puesto que solo participaban centros de referencia para cirugía cardíaca que participaban en él de forma voluntaria.

### **1.3. Patogenia**

Entre las interacciones entre el huésped humano y el microorganismo que culminan en endocarditis infecciosa figuran el endotelio vascular, los mecanismos hemostáticos, el sistema inmunitario del huésped, las anomalías anatómicas del corazón, las propiedades de los microorganismos y los incidentes periféricos que inician la bacteriemia. Cada componente es complejo y recibe la influencia de factores múltiples que aún no se conocen en su totalidad. El número limitado de endocarditis, comparado con la frecuencia de bacteriemia asintomática y sintomática transitoria, indica que el endotelio íntegro es resistente a la infección. Sin embargo, al lesionarse el endotelio en las superficies valvulares se estimula la hemostasis y se depositan plaquetas y fibrina. Este complejo de plaquetas y fibrina resultante es más receptivo a la colonización bacteriana que el endotelio íntegro. Esta lesión se ha definido como

endocarditis trombótica no bacteria (ETNB) y constituye el punto donde los microorganismos se adhieren para iniciar la infección.

### **1.3.1. Desarrollo de la endocarditis trombótica no bacteriana**

Anteriormente conocida como endocarditis marántica, fue originalmente descrita por Ziegler en 1888<sup>27</sup> y se caracteriza por la presencia de vegetaciones endocárdicas constituidas por acumulaciones de plaquetas y fibrina, sin presencia de microorganismos, que no se suele acompañar de reacción inflamatoria y que se produce sobre la superficie normal o degenerada de las válvulas cardíacas<sup>28</sup>. Además se asocia con frecuencia a la presencia de embolismo arterial, típicamente en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes. La incidencia varía entre el 0,3 y el 9,3% en series necrósicas, y afecta fundamentalmente a pacientes entre la cuarta y octava década de la vida, aunque puede afectar a personas de cualquier edad<sup>29</sup>.

La patogénesis de la ETNB no está clara, aunque clásicamente se ha considerado que existen dos mecanismos críticos para su aparición: la lesión endotelial y un estado de hipercoagulabilidad.

La lesión endotelial se produce debido a la existencia de tres circunstancias hemodinámicas: 1) la presencia de un chorro de alta velocidad que impacta en el endotelio, 2) el flujo desde una cámara de alta presión hacia una de baja presión y 3) el flujo a gran velocidad pasando a través de un orificio estrecho. Rodbard demostró que, por el efecto Venturi, el flujo por un orificio estrecho deposita mayor cantidad de bacterias en la cavidad de presión baja ubicada inmediatamente después del orificio o el punto donde el chorro choca contra la superficie. Estos son los mismos puntos donde se forman las ETNB. Los depósitos de plaquetas y fibrina se ubican en la línea del cierre valvular, en las superficies auriculares de las válvulas auriculoventriculares, y en las superficies ventriculares de las válvulas aórtica y pulmonar<sup>29</sup>, siendo más frecuente la afectación, por este orden, de la válvula aórtica, la mitral o la combinación de ambas. La afectación de válvulas tricúspide y pulmonar también ha sido descrita, pero es menos frecuente<sup>30,31</sup>.

La combinación de ETNB y el depósito preferente de bacterias, ayuda a explicar la distribución de las vegetaciones infectadas cuando la endocarditis complica a las anomalías valvulares cardíacas, los defectos septales, las fístulas arteriovenosas, la coartación de aorta y la persistencia del conducto arterioso. Además, la atenuación de estas

---

## Introducción

circunstancias, cuando los defectos intracardiacos conllevan un flujo reducido y una turbulencia escasa, como ocurre en el caso de la comunicación interauricular tipo “ostium secundum”, se correlacionan con una menor frecuencia de endocarditis<sup>32-34</sup>.

El estado de hipercoagulabilidad que genera una ETNB se ha asociado con neoplasias y otras enfermedades debilitantes crónicas (tabla 2), además de enfermedades que propiamente predisponen a un estado protrombótico<sup>35,36</sup> (como el síndrome antifosfolípido o la hiper-homocisteinemia), pero también puede complicar procesos agudos como sepsis, politraumatismos<sup>37</sup>, infecciones o grandes quemados<sup>29,38</sup>, y también se ha descrito en pacientes con catéteres intravasculares. enfermedades del tejido conectivo y autoinmunitarias<sup>39,40</sup>.

**Tabla 2. Edad, sexo, enfermedades asociadas, daño valvular previo y causa de la muerte en una serie de ETNB del Hospital 12 de Octubre de Madrid (España).**

Caso	Edad (años)	Sexo	Enfermedad asociada	Daño valvular previo	Causa de la muerte
1	78	M	Infección (sepsis)	Valvulopatía degenerativa	Shock séptico
2	73	V	Enolismo	No	Wernicke
3	61	M	Insuficiencia cardíaca	No	Shock cardiogénico
4	52	V	Neoplasia	No	Caquexia tumoral
5	61	M	Infección (sepsis)	No	Bronconeumonía
6	58	V	Infección (sepsis)	Válvula aórtica bicúspide	Shock séptico
7	53	V	Neoplasia	No	Edema cerebral
8	76	M	Infección (TBC)	No	Insuficiencia respiratoria
9	60	V	IRC + IC	No	EAP
10	56	V	Neoplasia + infección	Valvulopatía reumática	Neumonía
11	67	M	Infección (sepsis)	No	Shock séptico
12	31	V	Neoplasia	No	Hemorragia digestiva
13	65	V	Neoplasia + infección	No	Obstrucción intestinal
14	52	M	IC	Valvulopatía reumática	IC
15	68	V	IC	Valvulopatía degenerativa	ACV
16	24	M	Pancreatitis aguda	Valvulopatía reumática	Pancreatitis aguda
17	77	M	Infección (neumonía)	Valvulopatía reumática	Neumonía
18	84	V	Neoplasia + infección	No	Bronconeumonía
19	79	V	IC	Valvulopatía reumática	TEP
20	68	M	Infección (sepsis)	Valvulopatía reumática	Shock séptico
21	82	M	Neoplasia + infección	No	Insuficiencia respiratoria
22	62	M	LES + infección	Valvulopatía degenerativa	Neumonía

ACV: accidente cerebrovascular; EAP: edema agudo de pulmón; IC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica; LES: lupus eritematoso sistémico; M: mujer; TBC: tuberculosis; TEP: tromboembolismo pulmonar; V: varón.  
Tomado de Llenas-García *et al*<sup>41</sup>.

### 1.3.2. Conversión de la ETNB a endocarditis infecciosa

Una vez establecida la ETNB como condición previa para que se genere una lesión susceptible de ser colonizada, el primer fenómeno que conduce al desarrollo de la EI es el ingreso de los microorganismos en la circulación, a causa de una infección circunscrita o traumatismo en alguna parte del cuerpo. La incidencia conocida de la bacteriemia transitoria después de un procedimiento dental varía mucho, y oscila entre el 10 y el 100%<sup>42</sup>, y la incidencia después de otros tipos de procedimientos médicos está incluso menos confirmada.

---

## Introducción

En cambio, se sabe que la bacteriemia transitoria ocurre frecuentemente en el contexto de las actividades de la vida diaria como lavarse los dientes, utilizar hilo dental o masticar<sup>43,44</sup>.

A pesar de que la EI surge cuando se depositan los microorganismos circulantes sobre la ETNB, la presencia simultánea de bacteriemia y ETNB no siempre culmina en EI. Para ello el microorganismo debe persistir y ser capaz de propagarse por el endotelio, resistiendo las defensas del huésped.

La adhesión de los microorganismos a la ETNB o al endotelio valvular aparentemente intacto, que es un fenómeno fundamental de la aparición de EI, está medida por moléculas de la superficie bacteriana (adhesinas). En conjunto, se conoce a estas adhesinas como componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas adhesivas de la matriz (MSCRAMM). Los estreptococos que producen polisacáridos de superficie denominados glucanos o dextrano causan endocarditis con más frecuencia que las cepas que no los producen. El dextrano de la superficie media la adhesión de los estreptococos a las retículas de plaquetas y fibrina y a las válvulas lesionadas, y facilita la aparición en endocarditis en modelos experimentales<sup>45</sup>. Sin embargo la producción de dextrano no es universal y, por lo tanto, probablemente hay otros mecanismos de adhesión. La proteína FimA de *Streptococcus parasanguis* facilita la adhesión a la fibrina y la aparición de endocarditis experimental. Las adhesinas de colágeno y las fimbrias asociadas a la biopelícula de la superficie de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* facilitan también la aparición de endocarditis en modelos experimentales<sup>46,47</sup>.

Se ha identificado fibronectina, un importante factor en la patogenia de la EI, en lesiones de válvulas cardíacas, producida por células endoteliales, plaquetas y fibroblastos en respuesta a la lesión vascular; una forma soluble une el fibrinógeno y la fibrina al colágeno subendotelial expuesto. Los receptores de fibronectina, MSCRAMM, están presentes en la superficie de *Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo viridans, estreptococos de los grupos A, C y G, enterococos, *S. pneumoniae* y *C. albicans*. La fibronectina tiene múltiples dominios de unión, por lo que se puede unir simultáneamente a fibrina, colágeno, células y microorganismos, y facilitar la adhesión de las bacterias a la válvula en el punto de la lesión de ETNB. Las proteínas A y B de unión a la fibronectina de *S. aureus* son fundamentales para la inducción de endocarditis experimental. El factor de conglomeración de *S. aureus* también media la unión de estos microorganismos a los trombos de plaquetas-fibrina y a las válvulas aórticas en modelos de endocarditis.

Se conoce peor el mecanismo mediante el cual microorganismos virulentos colonizan e infectan el endotelio vascular intacto. La esclerosis valvular degenerativa se puede asociar a inflamación local, lo que a su vez puede favorecer la expresión en células endoteliales de integrinas, que se unen a la fibronectina y a otras moléculas de la matriz extracelular. Estos cambios endoteliales podrían permitir la adhesión de *S. aureus* a válvulas aparentemente normales mediada por MSCRAMM<sup>45</sup>. Las cepas de *S. aureus* adherentes activan su propia interiorización por las células endoteliales intactas. La multiplicación del microorganismo dentro de las células da lugar a la muerte celular, lo que a su vez, desorganiza la superficie endotelial e inicia la formación de depósitos de plaquetas-fibrina y de puntos adicionales para la adhesión bacteriana, con la consiguiente EI.

Después de la adhesión a la ETNB o al endotelio, las bacterias deben persistir y multiplicarse para que se produzca la EI. La resistencia de los *Streptococcus viridans* y de *Staphylococcus aureus* a las proteínas antimicrobianas plaquetarias se asocia a su mayor capacidad de producir endocarditis experimental. La persistencia y la multiplicación dan lugar a un proceso dinámico durante el cual la vegetación infectada aumenta de tamaño por agregación de plaquetas-fibrina, los microorganismos se multiplican y se desprenden hacia la sangre, y fragmentos de vegetaciones producen embolias. Proteínas de la superficie de estafilococos y estreptococos se unen a las plaquetas y favorecen su agregación y el crecimiento de la vegetación. Los microorganismos que se unen a las plaquetas e inducen su agregación son más virulentos en estudios experimentales. Los estreptococos y estafilococos aumentan la actividad procoagulante local mediante la inducción de monocitos que se adhieren a la fibrina para que elaboren un factor hístico (una tromboplastina hística que se une al factor VII activado para iniciar la coagulación. Además, *S. aureus* puede inducir la producción de calor hístico por las células endoteliales, lo que facilitaría la aparición de endocarditis en válvulas normales. Las repeticiones múltiples de este ciclo desde la adhesión a la multiplicación y el depósito de plaquetas-fibrina produce EI clínica<sup>48</sup>.

### **1.3.3. Factores de riesgo para endocarditis infecciosa**

Clásicamente se ha considerado que el mayor factor de riesgo para padecer un episodio de EI era tener una cardiopatía predisponente conocida o no conocida en el momento del diagnóstico (valvulopatía reumática, valvulopatía degenerativa o cardiopatía congénita), y aproximadamente el 75% de los pacientes con EI tenían una anomalía cardíaca predisponente.

Sin embargo, en las últimas décadas está cambiando el perfil del paciente que sufre un episodio de endocarditis infecciosa: desde un paciente joven que presentaba una valvulopatía reumática y un antecedente de manipulación dental, hasta un paciente de mayor edad, sin una cardiopatía predisponente, con múltiples comorbilidades y con antecedentes de intervenciones diagnósticas o terapéuticas invasivas.

### **1.3.3.1. Factores de riesgo cardiológicos**

En los últimas décadas ha cambiado el espectro de las cardiopatías que predisponen a padecer una endocarditis. Estos cambios se evidenciaron en Europa en el estudio Euro Heart Survey<sup>49</sup>, en el que se observó que las cardiopatías degenerativas eran las valvulopatías predisponentes más frecuentes. En países industrializados, la incidencia de enfermedad valvular reumática ha descendido drásticamente hasta casi desaparecer, por lo que hoy en día prácticamente no se tiene en cuenta como factor de riesgo para EI en este medio. De forma paralela a la patología reumática ha aumentado el porcentaje de pacientes con algún tipo de valvulopatía degenerativa, que puede llegar a ser mayor del 50% en mayores de 60 años<sup>50</sup>, lo que conlleva un mayor riesgo de EI.

Mención especial merecen dos condiciones cardíacas predisponentes para EI por su prevalencia en la población: el prolapso valvular mitral y la válvula aórtica bicúspide.

El prolapso valvular mitral es una situación de especial valoración, ya que más de un 4% de la población general tiene esta anomalía estructural cardíaca. Esta alteración estructural aumenta hasta en ocho veces el riesgo de endocarditis, y esta afección puede ser la cardiopatía predisponente en hasta un 25% de los casos de endocarditis sobre válvulas naturales en población no adicta a drogas por vía parenteral (ADVP), siendo por ello la de mayor prevalencia tras las lesiones degenerativas valvulares. El riesgo de endocarditis es mayor en individuos con soplo sistólico de insuficiencia valvular añadido o con engrosamiento y redundancia de los velos valvulares en el estudio ecocardiográfico.

La válvula aórtica bicúspide (VAB) se considera la cardiopatía congénita más frecuente en adultos, con una prevalencia en torno al 0,5-2%<sup>51</sup>, y los pacientes con VAB constituyen una importante proporción de los casos de EI. Se ha postulado que los pacientes con VAB pueden tener un riesgo hasta 23 veces mayor de sufrir EI y abscesos en la raíz aórtica, comparados con aquellos con una válvula aórtica tricúspide<sup>52</sup>. Por ello se consideran la VAB y el prolapso valvular mitral como situaciones de riesgo intermedio para EI<sup>53</sup>.

Los pacientes con cardiopatías congénitas cianosantes complejas, como el ventrículo único, la transposición de grandes vasos o la tetralogía de Fallot, así como aquellos con derivaciones de la circulación sistémica a la pulmonar realizadas quirúrgicamente, tienen un riesgo elevado de padecer una endocarditis.

La incidencia de EI protésica en pacientes con recambio valvular es de 0,3 a 0,7 episodios por cada 100 personas y año, y las endocarditis protésicas representan entre el 13 y el 22% del total de endocarditis<sup>10,14</sup>. El factor de riesgo más importante para la infección precoz de la válvula protésica, entendida como la que ocurre durante el primer año tras su inserción, es la contaminación durante el acto quirúrgico. Por esta razón los microorganismos más frecuentemente detectados son las especies de estafilococos coagulasa negativo (ECN), usualmente resistentes a cloxacilina<sup>54</sup>. Una vez transcurrido ese período de tiempo, la válvula queda cubierta de endotelio y la microbiología se asemeja a la de la EI sobre válvula nativa.

Estudios poblacionales han demostrado que el número de EI asociadas a dispositivos intracardíacos se han ido incrementando a medida que también han aumentado el número de dispositivos insertados<sup>55,56</sup>, y se ha producido una incidencia creciente desde los años 80 hasta la última década (desde 1.4 hasta 4.5 cada 1000 implantes de marcapasos y desfibriladores)<sup>57</sup>. La mayor parte de las infecciones se producen durante la inserción del dispositivo o durante el recambio del generador, pueden permanecer asintomáticas durante meses o incluso años, el microorganismo más frecuentemente aislado es una especie de ECN y necesitan la retirada de todo el sistema para su curación definitiva<sup>58</sup>.

### **1.3.3.2. Factores de riesgo no cardiológicos**

Tradicionalmente la EI se ha sospechado en pacientes con historia previa de cardiopatía predisponente o antecedentes de cirugía cardíaca, que desarrollan fiebre, malestar general y fenómenos embólicos. El daño sobre la superficie endocárdica se producía como consecuencia de las fuerzas de corte causadas por una cardiopatía predisponente (fundamentalmente un flujo de insuficiencia valvular), que resulta en la formación de la endocarditis trombótica no bacteriana, situación clásicamente requerida como previa a la aparición de un episodio de bacteriemia y la formación de la vegetación infecciosa<sup>59,60</sup>. Sin embargo, estudios con más de 20 años desde su fecha de publicación ya describían un porcentaje elevado (hasta 40% de pacientes que no presentaban una cardiopatía predisponente<sup>61,62</sup>. Ésta es una tendencia que no solo se ha mantenido en estudios posteriores<sup>63</sup>, sino que se ha incrementado en las últimas décadas, hasta convertir a este



grupo de pacientes que no presentan una cardiopatía predisponente en el más frecuente entre los pacientes que presentan una EI sobre válvula nativa<sup>64-66</sup>. El perfil clínico de estos pacientes parece diferir y se sugiere que se presenta en edades más avanzadas, con mayor tasa de comorbilidad, con infecciones por microorganismos más agresivos y frecuentemente con antecedentes de relación estrecha con el sistema sanitario, situación que se ha convenido llamar como EI relacionada con la atención sanitaria (ERAS).

### **1.3.4. Endocarditis relacionada con la atención sanitaria (ERAS)**

Pese a que lo largo de la última década del siglo pasado y la primera del presente se han publicado diversos estudios sobre endocarditis nosocomial<sup>67-69</sup>, este factor ya fue descrito por Osler en 1885<sup>2</sup>. Sin embargo, la aportación más importante en los últimos años ha sido la toma de conciencia del hecho de que la EI puede adquirirse tanto como consecuencia de un ingreso hospitalario como por manipulaciones diagnósticas o terapéuticas realizadas de forma ambulatoria<sup>12,70,71</sup>. Esto ha llevado a sustituir el concepto de EI nosocomial por el de endocarditis relacionada con la atención sanitaria (ERAS), y a extremar las medidas de asepsia en la realización de cualquier procedimiento invasivo.

Pese a la heterogeneidad de los estudios sobre ERAS, como divergencias considerables en la definición de caso, todos coinciden en una serie de características. En comparación con los pacientes que adquieren la infección en la comunidad, aquellos con ERAS tienen una edad media entre 5 y 8 años mayor, presentan más comorbilidades asociadas (ya sea valorada de forma individual o mediante índices como el Charlson), presentan más infecciones estafilocócicas y enterocócicas, así como una mortalidad hospitalaria claramente superior. Todos coinciden en que la bacteriemia relacionada con el catéter vascular es el más frecuente factor de riesgo para contraer la infección (hasta un 63% de los casos), seguido de las manipulaciones urológicas. Finalmente, la adquisición de la infección en relación con la atención sanitaria es un factor de riesgo independiente de la mortalidad hospitalaria y después del primer año de seguimiento.

De los pacientes con ERAS merece la pena destacar el subgrupo de pacientes en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, que en las series generales representa hasta el 6% del total de pacientes con EI<sup>12,72,73</sup>. En ellos los factores de riesgo son la inmunodeficiencia asociada a la enfermedad renal, la calcificación valvular por alteración del metabolismo fosfocálcico y, muy especialmente, la presencia de un acceso vascular en continuo uso. En concreto se estima que el riesgo relativo de la bacteriemia es de 7,6 en portadores de

catéteres, frente al 1,3 en portadores de fístulas<sup>74</sup>. Es difícil establecer la incidencia real de EI en este grupo de pacientes, ya que las bacteriemias relacionadas con el catéter vascular son frecuentes, no se realizan estudios ecocardiográficos de manera sistemática en cada uno de estos episodios y, aunque así fuera, las calcificaciones valvulares pueden hacer muy difícil interpretar las imágenes obtenidas. Se estima que la incidencia de EI en pacientes en hemodiálisis es hasta 60 veces superior a la población general, y de igual forma la mortalidad es superior en este grupo de pacientes<sup>73</sup>.

### **1.3.5. La edad avanzada como factor de riesgo**

La edad media de los pacientes se ha ido incrementando<sup>14,19,64</sup>, y además la incidencia de EI aumenta con la edad. Los pacientes de edad avanzada tienen mayor prevalencia de valvulopatías predisponentes, patología gastrointestinal y genitourinaria. En consecuencia, es más frecuente que se sometan a técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas y, por tanto, a adquirir la infección en relación a la atención sanitaria y por microorganismos agresivos como los enterococos<sup>75</sup>. Sin embargo, en esta población el microorganismo causal más frecuente es el *Staphylococcus aureus*, con una proporción creciente de resistencia a cloxacilina, seguidos por los enterococos y *Streptococcus gallolyticus*<sup>76,77</sup>. No está claro si la edad constituye un factor independiente de mortalidad, con resultados dispares según la serie publicada.

### **1.3.6. Hepatopatía crónica**

En diferentes cohortes españolas la prevalencia de hepatopatía crónica en pacientes con EI oscila entre el 5 y el 17%<sup>72,78</sup>. Parece indiscutible que la cirrosis hepática predispone al desarrollo de infecciones bacterianas, ya sea por la propia inmunodeficiencia o por la realización de procedimientos invasivos. Los pacientes cirróticos tienen una media de edad 10 años inferior, el microorganismo causal más frecuente es *Staphylococcus aureus* (20%), seguido por estreptococos beta hemolíticos. Presentan una tasa de complicaciones similar, aunque con una frecuencia mayor de insuficiencia renal. Estos pacientes presentan un riesgo quirúrgico en algunos casos inasumible, motivo por el cual se someten con menos frecuencia a cirugía valvular<sup>79</sup>.

## **1.4. El equipo multidisciplinario en la endocarditis infecciosa**

La EI es una enfermedad que requiere una estrategia colaborativa por las siguientes razones:

1. La EI no es una sola enfermedad. Puede tener múltiples presentaciones dependiendo del órgano involucrado, la existencia o no de cardiopatía subyacente, el microorganismo implicado, la presencia o ausencia de complicaciones y las características del paciente.
2. Se requiere un muy alto grado de experiencia por parte de todos los especialistas implicados: cardiología, cirugía cardíaca, especialistas en enfermedades infecciosas, microbiología, neurología, neurocirugía, anestesia, radiología, medicina nuclear, etc. La inclusión de todos estos especialistas en el equipo es cada vez más importante.
3. Alrededor de la mitad de los pacientes se someten a cirugía durante el ingreso hospitalario. La discusión inicial con el equipo quirúrgico es imprescindible y obligatoria en todos los casos de EI complicada.

Esta estrategia multidisciplinar ya se ha demostrado útil en el manejo de las valvulopatías, sobretodo en la selección de pacientes para implante percutáneo de prótesis aórtica (TAVI)<sup>80</sup>. Se ha demostrado que una estrategia multidisciplinaria basada en tratamiento médico estandarizado, indicaciones quirúrgicas de acuerdo con las recomendaciones de las guías y un año de seguimiento estrecho, puede reducir la mortalidad a un año de forma significativa desde un 18,5 a un 8,2%<sup>81</sup>.

En la tabla 3 se describen las recomendaciones de la ESC para derivar a un paciente con EI a un centro de referencia, las características que debe tener este centro de referencia y las principales características del equipo multidisciplinario.

**Tabla 3. Características del centro de referencia y equipo multidisciplinario para manejo EI**

<b>1. CUANDO DERIVAR A UN PACIENTE A UN CENTRO DE REFERENCIA</b>	
✓	Se debe derivar en una fase temprana a los pacientes con EI complicada (insuficiencia cardíaca, absceso o complicación embólica o neurológica o pacientes con cardiopatía congénita) para ser tratados en un centro de referencia con acceso a cirugía cardíaca inmediata.
✓	Los pacientes con EI no complicada pueden tratarse inicialmente en un centro que no sea de referencia, pero que debe mantener comunicación regular con el centro de referencia, realizar consultas con el equipo multidisciplinario y, cuando sea necesario, hacer visitas externas al centro de referencia.
✓	Debe ser posible el acceso inmediato a procedimientos diagnósticos como ETT, ETE, TC multicorte, RM e imagen nuclear.
✓	Deber ser posible el acceso inmediato a cirugía cardíaca durante la fase inicial de la enfermedad, sobretodo en casos de EI complicada.
✓	Deben estar presentes en el centro diversos especialistas (equipo multidisciplinario): cardiólogos, cirujanos cardíacos, anestesistas, especialista en enfermedades infecciosas, microbiólogos y, cuando estén disponibles, especialistas en valvulopatías y cardiopatías congénitas, extracción de marcapasos, ecocardiografía y otras técnicas de imagen, neurólogos, instalaciones de neurocirugía y neurorradiología intervencionista.
✓	Reunirse regularmente para discutir casos, tomar decisiones quirúrgicas y definir el tipo de seguimiento.
✓	Escoger el tipo, la duración y la forma de seguimiento del tratamiento antibiótico según el protocolo estandarizado que sigan las guías actuales.
✓	Participar en registros nacionales e internacionales, informar públicamente sobre la mortalidad y la morbilidad en su centro y participar en programas de mejora de calidad y asesoramiento a los pacientes.
✓	El seguimiento tiene que organizarse en forma de visitas ambulatorias con una frecuencia que dependa del estado clínico del paciente (idealmente 1, 3, 6 y 12 meses tras el alta, ya que la mayoría de las complicaciones ocurren en ese período).
EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada. Modificado de 2015 ESC Guidelines Infective Endocarditis <sup>53</sup> .	

### 1.5. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa

El diagnóstico de la endocarditis infecciosa ha sido clásicamente un reto para los clínicos, y se basa fundamentalmente de la anamnesis y la exploración física exhaustiva, el resultado de los hemocultivos y determinaciones de laboratorio, y de los hallazgos ecocardiográficos. Para estructurar este diagnóstico y desde la publicación de las guías para EI de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en 2015, se recomienda el uso de los criterios modificados de la ESC, y que exponemos en la tabla 4.

**Tabla 4. Criterios modificados de la ESC 2015 para el diagnóstico de endocarditis infecciosa**

CRITERIOS MAYORES
<b>1) Hemocultivos positivos para la endocarditis infecciosa</b>
a) Microorganismos típicos compatibles con EI de dos hemocultivos separados <i>Streptococcus viridians</i> , <i>Streptococcus galloyticus (bovis)</i> , grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Enterococcus spp</i> adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario
b) Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos Al menos dos hemocultivos positivos de muestras tomadas en un intervalo > 12 horas o En tres o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1h entre la primera y la última muestra o
c) Un único hemocultivo positivo único para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG de fase I >1:800
<b>2) Pruebas de imagen positivas para endocarditis infecciosa</b>
a) Ecocardiografía positiva para endocarditis infecciosa: vegetaciones, absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardíaca, perforación valvular o aneurisma, dehiscencia parcial nueva sobre válvula protésica
b) Actividad anómala alrededor del lugar del implante de la válvula protésica detectada por <sup>18</sup> F-FDG PET/TC (sólo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos
c) Lesiones paravalvulares definidas por TC cardíaca
CRITERIOS MENORES
a) Situación clínica predisponente: enfermedad cardíaca predisponente, uso fármacos vía intravenosa
b) Fiebre, definida como temperatura > 38°C
c) Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen) embolismo arterial mayor, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway
d) Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
e) Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple criterio mayor o evidencia serológica de infección activa por microorganismo compatible con endocarditis
ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEFINITIVA
<b>1) Criterios patológicos</b>
a) Microorganismos demostrados por cultivo o un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardíaco o
b) Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardíaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa
<b>2) Criterios clínicos</b>
a) 2 criterios mayores o
b) 1 criterio mayor y 3 criterios menores o
c) 5 criterios menores
ENDOCARDITIS INFECCIOSA POSIBLE
a) 1 criterio mayor y 1 criterio menor o
b) 3 criterios menores
ENDOCARDITIS INFECCIOSA DESCARTADA
a) Diagnóstico alternativo firme o
b) Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o
c) Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o
d) No se cumplen los criterios de posible EI ya indicados
Modificado de 2015 ESC Guidelines Infecive Endocarditis <sup>53</sup>

### 1.5.1. Evolución en los criterios diagnósticos de la endocarditis infecciosa

En 1981, Von Reyn *et al.*<sup>82</sup> sugirieron una clasificación según la cual el diagnóstico era rechazado, posible, probable o definitivo, sin incluir la información proporcionada por la ecocardiografía. Para sistematizar y mejorar el diagnóstico de la enfermedad, en 1994 Durack *et al.*<sup>83</sup> propusieron unos nuevos criterios diagnósticos, que actualmente se conocen como “criterios de Duke”. Sin embargo estos criterios presentaban una serie de limitaciones, motivo por el que en 2000 se publicaron los “Criterios modificados de Duke”, reportados por Li *et al.*<sup>84</sup>

Estos criterios se basan en los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y biológicos, así como los resultados de los hemocultivos y la serología. Esta clasificación tiene una sensibilidad general de aproximadamente el 80% cuando los criterios se evalúan al final del seguimiento de los pacientes en los estudios epidemiológicos<sup>85</sup>. Basándonos en que estos criterios presentan una menor precisión para el diagnóstico en la fase precoz de la infección y, particularmente en los casos de EI prótesis y sobre cable de marcapasos<sup>86,87</sup>, se han añadido en las nuevas guías de la ESC 2015 para el diagnóstico y tratamiento de la EI<sup>53</sup> nuevos criterios basados en pruebas de imagen. Estos nuevos criterios se basan en resultados de trabajos recientes que han demostrado que la tomografía computerizada (TC), la resonancia magnética cerebral (RMN), la <sup>18</sup>F-FDG PET/TC y la SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos pueden mejorar la detección de fenómenos vasculares silentes y lesiones endocárdicas<sup>7,88-98</sup>.

## 1.5.2. Definición de los criterios mayores

### 1.5.2.1. Hemocultivos

Los hemocultivos positivos siguen siendo la piedra angular del diagnóstico de EI y proporciona bacterias vivas tanto para su identificación como para la realización de un antibiograma. En la EI la bacteriemia es constante y tiene dos implicaciones: la primera es que no hay motivo para retrasar la toma de muestra de sangre cuando hay picos de fiebre; la segunda, que prácticamente todos los hemocultivos son positivos. Como consecuencia, un único hemocultivo positivo debe ser considerado con precaución para establecer el diagnóstico de EI. Cuando se haya identificado un microorganismo, se deben repetir los hemocultivos 48-72 horas después para comprobar la eficacia del tratamiento antimicrobiano.

El resultado de los hemocultivos se considera un criterio diagnóstico mayor (tabla 3) si se evidencia crecimiento de:

- a) Microorganismo causal habitual como agente productor de EI<sup>10</sup>, en al menos dos hemocultivos realizados sobre muestras de sangre separadas en el tiempo, del tipo de *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus (bovis)*, bacilos gram negativos del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.), *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus* spp. adquirido en la comunidad en ausencia de foco primario.
- b) Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos:

- a. Al menos dos hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 horas o
- b. En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 hora entre la primera y la última muestra) o
- c. Un solo hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpos de tipo IgG de fase I >1:800.

La EI con hemocultivo negativo se refiere a la EI en la que no se puede hacer crecer ningún microorganismo causal mediante los métodos habituales, situación que puede ocurrir hasta en un 31% de los casos, y que a menudo plantea un dilema diagnóstico y terapéutico. Este resultado negativo suele aparecer como consecuencia de un tratamiento antibiótico previo, o bien porque el microorganismo precisan cultivos exigentes y su crecimiento es relativamente lento. Según la epidemiología local, se deben recomendar pruebas serológicas sistemáticas para *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. y *Legionella pneumophila*, seguidas de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp., y hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.)<sup>99</sup>. La mayoría de los estudios que realizan RCP de sangre para el diagnóstico de EI con hemocultivo negativo ha subrayado la importancia de *Streptococcus gallolyticus* y *S. mitis*, enterococos, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y bacterias de cultivo exigente, con prevalencia de cada una de ellas que varía según el estado y la condición del paciente<sup>100</sup>.

El examen histológico del tejido valvular resecado o de fragmentos embólicos sigue siendo la referencia para el diagnóstico de EI. Todas las muestras tisulares que se extraen durante la extirpación quirúrgica de las válvulas cardíacas tiene que ser almacenadas en un recipiente estéril sin medio de fijación o cultivo. Se debe tomar la muestra entera para obtener una recuperación de identificación óptimas de los microorganismos en el laboratorio de microbiología.

### **1.5.2.2. Técnicas de imagen para EI**

Las técnicas de imagen desempeñan un papel crítico tanto para el diagnóstico como para el manejo clínico. El papel de la ecocardiografía (transtorácica y transesofágica) es fundamental no sólo en estos aspectos, sino también para el pronóstico, seguimiento del tratamiento durante y después de la cirugía, evaluar el riesgo embólico y la toma de decisiones. No obstante, la evaluación de los pacientes ya no se limita a la ecocardiografía convencional, y puede incluir otras técnicas de imagen como la TC multicorte, la RM, la

tomografía por emisión de positrones (PET) con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (FDG/TC) y otras modalidades de imagen funcional<sup>101</sup>.

#### 1.5.2.2.1. El papel del ecocardiograma

La ecocardiografía, trasntorácica (ETT) o transesofágica (ETE), es la técnica de elección para el diagnóstico de la EI, y tiene un papel esencial en el manejo y la monitorización de estos pacientes: es útil para el diagnóstico, la evaluación de la gravedad de la enfermedad, la predicción del pronóstico a corto y largo plazo, la predicción de eventos embólicos y el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con antibióticos específicos. La ecocardiografía también es útil para el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones de la EI, lo que ayuda al médico en la toma de decisiones, especialmente cuando se considera una terapia quirúrgica. Finalmente, se debe realizar una ecocardiografía intraoperatoria en la IE para ayudar al cirujano en la evaluación y el tratamiento de los pacientes con EI durante la cirugía.

En la tabla 5 se resumen las indicaciones de la exploración ecocardiográfica para el diagnóstico y seguimiento con sospecha de EI, según las últimas guías de práctica clínica de la ESC 2015<sup>53</sup>.



**Tabla 5. Papel de la ecocardiografía en la endocarditis infecciosa**

<b>DIAGNÓSTICO</b>		<b>Clase<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>
1.	Se recomienda ETT como técnica de imagen de primera línea en cuanto se sospecha EI	I	B
2.	Se recomienda ETE en pacientes con sospecha de EI y un ETT negativa o no diagnóstica	I	B
3.	Se recomienda ETE para pacientes con sospecha clínica de EI portadores de válvula protésica o dispositivo intracardíaco	I	B
4.	Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en los siguientes 5-7 días en caso de examen inicial negativo si persiste un alto grado de sospecha de EI	I	C
5.	Se debe considerar la ecocardiografía en la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	IIa	B
6.	Se debe considerar la ETE para pacientes con sospecha de EI, incluso cuando el examen por ETT sea positivo, excepto en la EI aislada de válvula nativa derecha con ETT de buena calidad y hallazgos ecocardiográficos inequívocos	IIa	C
<b>SEGUIMIENTO DURANTE EL TRATAMIENTO MÉDICO</b>			
1.	Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en cuanto se sospeche una nueva complicación (nuevo soplo, embolia, fiebre persistente, insuficiencia cardíaca, absceso, bloqueo auriculoventricular)	I	B
2.	Debería considerarse repetir la ETT/ETE durante el seguimiento sin complicaciones para detectar nuevas complicaciones asintomáticas y monitorizar el tamaño de la vegetación	IIa	B
<b>ECOCARDIOGRAMA INTRAOPERATORIO</b>			
1.	Se recomienda en todos los casos de EI que requieran cirugía	I	B
<b>FINAL DEL TRATAMIENTO</b>			
1.	Se recomienda la ETT en todos los casos al finalizar la terapia antibiótica para evaluar la morfología y la función cardíaca y valvular	I	C
ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico. <sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia			

Hay tres hallazgos ecocardiográficos considerados criterios diagnósticos de EI: vegetación, absceso o pseudoaneurisma y nueva dehiscencia de prótesis valvular<sup>53,102</sup>. La sensibilidad para el diagnóstico de vegetaciones varía desde un 70 y 50% par endocarditis sobre válvula nativa y protésica en el ETT, respectivamente, y un 96 y 92% en el ETE. La especificidad para ambas se encuentra en torno al 90%. En cuanto a los abscesos, se encuentra en un 50% para el ETT en comparación con el 90% del ETE, con una especificidad superior al 90% para ambos.

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con las siguientes entidades: trombos, excrescencias de Lambl, prolapso de cúspides, rotura de cuerda, fibroelastoma de valva, valvulopatía degenerativa o mixomatosa, *strands* valvulares, lesiones de lupus sistémicas (Libman-Sacks), síndrome antifosfolípido primario, lesiones reumatoides o vegetaciones maránticas.

La ETE tridimensional (3D) en tiempo real permite el análisis tridimensional de volúmenes de las estructuras cardíacas. Un estudio reciente ha demostrado que la ETE 3D es una técnica factible para el análisis de la morfología y el tamaño de las vegetaciones, y que puede superar las limitaciones de la ETE 2D, mejorando la precisión de la estimación del riesgo

embólico<sup>103</sup>. Resulta especialmente útil en la evaluación de la extensión perivalvular de la infección, la dehiscencia de la válvula protésica y la perforación valvular<sup>104</sup>.

#### *1.5.2.2.2. Tomografía computerizada (TC)*

La TC multicorte muestra buenos resultados en la detección de anomalías valvulares en la EI, y se plantea que puede aplicarse para la planificación preoperatoria y la exclusión de enfermedad coronaria previa a la intervención. Tiene una precisión diagnóstica similar al ETE en cuando a la detección de abscesos y pseudoaneurismas, y parece ser superior a la hora de determinar la extensión de la afectación perivalvular y anatomía de los defectos asociados<sup>7</sup>. Incluso se ha sugerido que podría ser superior que la ETE en la detección EI protésica<sup>98</sup>.

Además de su utilidad a la hora de estudiar la anatomía cardíaca, coronaria y de la raíz aórtica, la TC puede ser utilizada para el estudio de complicaciones embólicas (formación de aneurismas micóticos y sus posibles complicaciones, abscesos esplénicos, etc).

#### *1.5.2.2.3. Resonancia magnética (RM)*

Al disponer de mayor sensibilidad para la detección de complicaciones cerebrales que la TC, la RM ha demostrado lesiones en el 60-80%, la mayoría de naturaleza isquémica, más frecuentemente de pequeño tamaño<sup>96</sup>. La RM cerebral tiene un papel diagnóstico, al ser capaz de detectar un criterio menor de Duke en aquellos pacientes que presentan lesiones cerebrales en ausencia de síntomas neurológicos<sup>94</sup>, pero no en aquellos que sí presentan sintomatología. Sin embargo, si que puede influir en la estrategia terapéutica, al poder influir sobre el momento de realizar la cirugía<sup>105</sup>.

#### *1.5.2.2.4. Cardiología nuclear*

La imagen por SPECT/TC se basa en el uso de leucocitos autólogos marcados con isótopos (oxinato de <sup>111</sup>In u oxina de <sup>99m</sup>Tc-hexametilpropilamina), que se acumulan con el tiempo en las imágenes tardías respecto a las tempranas, mientras que la PET/TC se realiza utilizando un único momento de adquisición después de la administración de <sup>18</sup>F-FDG, que se incorporan in vivo por los leucocitos activados, monocitos-macrófagos y linfocitos T CD4+.

Su principal valor radica en aquellos casos de diagnóstico dudoso como EI posible según los criterios de Duke, y en la detección de complicaciones embólicas periféricas y metastásicas<sup>95</sup>. Los resultados de la <sup>18</sup>F-FDG PET/TC deben ser valorados con precaución en

pacientes con cirugía de recambio valvular reciente. La SPECT/TC es más específica para la detección de EI y focos infecciosos, y suele resultar preferible en aquellas situaciones que requieran una alta especificidad<sup>106</sup>.

### **1.5.3. Definición de los criterios menores**

Los criterios menores se centran en la detección de epifenómenos que forman parte de las manifestaciones de la EI. Dentro de ellos se incluyen:

- a) Fiebre: uno de los síntomas más comunes, presente en el 85-90% de los pacientes. Puede estar ausente en ancianos, enfermos que han recibido tratamiento antibiótico o inmunosupresor, que presenten insuficiencia cardíaca o renal, y en casos causados por infecciones por microorganismos con escasa virulencia o atípicos.
- b) Situación clínica predisponente: clásicamente se consideraba que hasta el 70% de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad valvular, cardiopatía congénita, prótesis valvular o antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral<sup>19</sup>. Sin embargo, en la actualidad ya existen series una gran parte de los pacientes con una EI no presentan otros factores de riesgo que los exponen a sufrir episodios frecuentes de bacteriemia por microorganismos agresivos (como accesos vasculares múltiples, realización de pruebas diagnósticas invasivas, múltiples comorbilidades o un estado de inmunidad debilitado)<sup>12,70,71</sup>, incluso con algunas referencias recientes a que los pacientes sin una cardiopatía predisponente conocida son mayoría entre los episodios de EI sobre válvulas nativas del lado izquierdo en la primera década del siglo XXI<sup>66,107</sup>.
- c) Fenómenos vasculares: accidentes cerebrovasculares isquémicos de origen embólico, hemorragia intracraneal y abscesos cerebrales (estos dos últimos menos frecuentes), que producen síntomas neurológicos y afectan entre el 30 y 50% de los pacientes. Las embolias en vasos periféricos de los miembros son infrecuentes. La embolia esplénica suele ser asintomática. Otros fenómenos embólicos a tener en cuenta son los aneurismas micóticos, el infarto pulmonar o renal séptico, las hemorragias conjuntivales o las lesiones de Janeway (máculas de color rojo violáceo, correspondientes a alteraciones hemorrágicas que aparecen en palmas de las manos y plantas de los pies)
- d) Fenómenos inmunitarios: más frecuentes en los casos de EI subaguda. Corresponden a este grupo las glomerulonefritis agudas por depósito de inmunocomplejos, los nódulos de Osler (induraciones eritematosas y dolorosas en yemas de los dedos de manos y pies, eminencia tenar y laterales de dedos y piel del antebrazo), las manchas de Roth

(exudados algodonosos que aparecen en la retina) o la presencia de factor reumatoide positivo.

- e) Hemocultivo positivo que no cumple criterio mayor o evidencia serológica de infección activa por microorganismo compatible con endocarditis.

### **1.6. Profilaxis de la endocarditis infecciosa**

A pesar de los importantes avances en la terapéutica antimicrobiana y en la cirugía, la endocarditis sigue ocasionando una importante morbilidad y mortalidad. En los últimos años se ha detectado un aumento en el número de casos, debido fundamentalmente al incremento de los pacientes con lesiones cardíacas predisponentes y a la aparición de nuevas formas de la enfermedad, como las valvulopatías protésicas, las relacionadas con marcapasos o desfibriladores permanentes o en última instancia, las endocarditis de adquisición nosocomial. Estas nuevas formas de la enfermedad han condicionado un cambio sustancial en los agentes etiológicos causales, existiendo en la actualidad un claro predominio de microorganismos como enterococos, bacilos gram negativos, estafilococos y hongos, que hasta hace poco tiempo eran infrecuentes en esta infección<sup>108</sup>.

La profilaxis antimicrobiana de la endocarditis infecciosa ha sido una práctica habitual en la mayoría de los países industrializados, aunque no existen estudios prospectivos que hayan demostrado su eficacia. Sin embargo la baja incidencia de endocarditis tras la realización de un procedimiento de riesgo, como por ejemplo la cirugía dental, y las connotaciones médico-legales que efectuar un estudio comparativo con placebo podría ocasionar, hacen altamente improbable que éste pueda llegar a realizarse. Los fundamentos patogénicos para el uso de antimicrobianos en la prevención de la endocarditis parecen evidentes: a) la infección se desarrolla por la colonización en una zona del endocardio con lesiones predisponentes conocidas, b) determinados procedimientos médicos originan bacteriemias que pueden ocasionar esta colonización, c) los antibióticos utilizados para su prevención son activos frente a la mayoría de los microorganismos que se relacionan con dichos episodios de bacteriemia, y d) los antibióticos pueden administrarse de forma previa al procedimiento que origina la bacteriemia a los pacientes con cardiopatías predisponentes. Según esta lógica e intuitiva secuencia patogénica, la profilaxis de la endocarditis se ha utilizado de forma habitual en la mayoría de los países industrializados, a pesar de no existir una evidencia científica de su eficacia<sup>109</sup>.

### **1.6.1. Bases teóricas de la profilaxis antimicrobiana**

Teniendo en consideración que la existencia de una bacteriemia es esencial para el desarrollo de una endocarditis, es teóricamente razonable concluir que prevenir o tratar de forma precoz una bacteriemia transitoria puede evitar la secuencia de fenómenos patogénicos mencionados si existe una lesión valvular cardiaca predisponente.

Las bases teóricas de la posible eficacia de la profilaxis se han estudiado en modelos de experimentación animal, ya que desde hace más de treinta años se conoce que sobre una lesión valvular producida por un catéter introducido a través de la arteria carótida pueden generarse vegetaciones si se inocula con posterioridad un inóculo bacteriano apropiado por vía venosa, y dicho fenómeno se evita con la administración previa de antimicrobianos eficaces frente al agente infectante. En el modelo de endocarditis estreptocócica se ha demostrado que la infección puede prevenirse si de forma simultánea o en los primeros treinta minutos después de la inyección de las bacterias se administran antibióticos activos frente a estreptococos. Sin embargo, si estos antimicrobianos se administran transcurridas 6 horas de la inoculación no puede prevenirse la endocarditis<sup>110-113</sup>.

Así, los principios de la profilaxis antibiótica se desarrollaron basándose en estudios observacionales y modelos animales, y estaba dirigido a prevenir la unión de las bacterias al endocardio después de una bacteriemia transitoria tras un procedimiento invasivo. Este concepto llevó a la recomendación de profilaxis antibiótica para un gran número de pacientes con condiciones cardíacas predisponentes sometidos a una amplia gama de procedimientos<sup>13</sup>.

### **1.6.2. Restricciones en el uso de la profilaxis**

La restricción de la profilaxis antibiótica se inició en el año 2002 debidos a cambios en la concepción fisiopatológica y el análisis sobre el riesgo beneficio<sup>114</sup>, y que se detallan a continuación:

- ✓ La bacteriemia de bajo grado pero repetitiva es más frecuente durante actividades cotidianas como el cepillado de los dientes, la masticación o la limpieza con seda dental, y es más común en pacientes con mala higiene dental<sup>115</sup>. El papel causal de la bacteriemia de bajo grado se demostró en un modelo animal<sup>116</sup>. Por lo tanto, el riesgo de El puede estar más relacionado con bacteriemias de bajo grado acumuladas durante la vida diaria que con bacteriemias esporádicas de alto grado después de procedimientos dentales.

- ✓ La mayoría de los estudios de casos y controles no han documentado asociación entre los procedimientos dentales invasivos y la ocurrencia de EI<sup>117-119</sup>.
- ✓ El riesgo estimado de EI después de un procedimiento dental es muy bajo. Por lo tanto, la profilaxis antibiótica solo puede evitar un pequeño número de casos, como muestran las estimaciones de 1 caso de EI por cada 150.000 procedimientos dentales con antibióticos y 1/46.000 procedimientos sin protección antibiótica<sup>120</sup>.
- ✓ La administración de antibióticos conlleva un pequeño riesgo de anafilaxis, que puede llegar a ser significativo si se hace un uso generalizado. No obstante, el riesgo de anafilaxis mortal parece ser muy bajo cuando se usa amoxicilina oral<sup>121</sup>.
- ✓ El uso generalizado de antibióticos puede favorecer la aparición de microorganismos resistentes.
- ✓ La eficacia de la profilaxis antibiótica contra la bacteriemia y la ocurrencia de EI solo se ha probado en modelos animales. El efecto en la bacteriemia en humanos es controvertido<sup>115</sup>.
- ✓ No hay estudios clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados que hayan investigado la eficacia de la profilaxis antibiótica en la incidencia de EI, y es poco probable que se realice un estudio de este tipo, dado el gran número de sujetos necesario<sup>122</sup>.

En la mayoría de las guías de práctica clínica se han ido teniendo en cuenta estas consideraciones, que ha conducido a una restricción de su uso a pacientes con riesgo más elevado. La guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de 2008 fueron un paso más allá, desaconsejando cualquier profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales y no dentales, independientemente del grado de riesgo del paciente<sup>123</sup>. Los autores concluyeron que no había beneficio derivado de la profilaxis, siendo además muy coste-inefectiva.

Tras esta restricción “total” para la profilaxis antibiótica en la EI en el Reino Unido, no se ha podido demostrar un aumento de la incidencia de EI estreptocócica después de la publicación de esta recomendación. Tan solo un estudio ha mostrado un aumento significativo desde 2008 en la incidencia de EI, tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo<sup>124</sup>. Los resultados de este estudio han sido ampliamente criticados, ya que no puede encontrarse una relación causal directa entre la publicación de la guía NICE y el aumento en la incidencia, y además este hallazgo podría estar influido por factores de confusión, especialmente cambios en el número de pacientes con riesgo de hospitalización y EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Las recomendaciones de la ESC en las últimas guías de 2015 para la EI mantienen el principio de profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo por las siguientes razones<sup>53</sup>:

- ✓ Las incertidumbres que persisten en la relación con el cálculo del riesgo de EI, que desempeña un papel importante en la guía NICE.
- ✓ El peor pronóstico de la EI en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con válvulas protésicas.
- ✓ El hecho de que los pacientes de alto riesgo representan un número mucho menor que los pacientes de riesgo intermedio, lo que reduce el perjuicio potencial debidos a los efectos adversos de la profilaxis antibiótica.

### **1.6.3. Población en riesgo**

Los pacientes con mayor riesgo de EI pueden agruparse en tres categorías, por lo que se debe considerar la profilaxis cuando se realice un procedimiento de alto riesgo (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia C<sup>53</sup>):

1. Pacientes portadores de una prótesis valvular o que porten material protésico usado para valvuloplastia, portadores de prótesis transcatóter y aloinjertos. Estos pacientes tienen mayor riesgo de EI y mayor mortalidad, dado que sufren complicaciones más a menudo que aquellos pacientes con EI sobre válvula nativa afectados por el mismo microorganismo<sup>125</sup>.
2. Pacientes con episodio previo de EI: mayor riesgo, mayor mortalidad y mayor riesgo de complicaciones<sup>126</sup>.
3. Pacientes con cardiopatía congénita (CC) cianótica no tratada y aquellos con CC con shunts postoperatorios paliativos, conductos u otras prótesis<sup>127,128</sup>. Después de la reparación quirúrgica sin defectos residuales, se recomienda la profilaxis durante los 6 primeros meses hasta que se produzca la endotelización del material protésico.

La profilaxis antibiótica no está recomendada para pacientes con riesgo intermedio para EI, es decir, aquellos pacientes con cualquier otra enfermedad sobre válvulas nativas (incluidos el prolapso valvular mitral, la válvula aórtica bicúspide y la valvulopatía aórtica degenerativa).

Sin embargo, tanto los pacientes de riesgo intermedio como los de alto riesgo deben seguir una serie de recomendaciones sobre la higiene dental y cutánea<sup>13</sup>. Idealmente deberían

aplicarse estas medidas a la población general, y reforzarlas especialmente para pacientes de riesgo intermedio o alto:

- ✓ Higiene dental y cutánea estricta. Seguimiento dental dos veces al año en pacientes de alto riesgo, y anual al resto.
- ✓ Desinfección de heridas.
- ✓ Eliminación o disminución de bacterias crónicas en portadores: piel, orina.
- ✓ Antibióticos curativos para cualquier foco de infección bacteriana.
- ✓ No automedicarse con antibióticos.
- ✓ Medidas estrictas de control de infección en cualquier procedimiento de riesgo.
- ✓ Desaconsejar los *piercings* y tatuajes.
- ✓ Limitar el uso de catéteres de infusión y procedimientos invasivos siempre que sea posible. Se prefiere el uso de catéteres periféricos los centrales, y se recomienda sustituir los periféricos cada 3-4 días.

#### **1.6.4. Procedimientos de riesgo**

Según lo comentado anteriormente, las últimas guías de práctica clínica han cambiado las recomendaciones de profilaxis. Anteriormente no solamente eran incluidas entre las situaciones de alto riesgo la mayoría de lesiones valvulares y cardiopatías congénitas con cortocircuitos u otras alteraciones, sino que también se incluían múltiples procedimientos causantes de bacteriemia en los que debía aplicarse la profilaxis (dentales, digestivos, genitoruinaros, respiratorios, etc.). Sin embargo, en la actualidad se han reducido de forma muy notable las situaciones en las que se recomienda profilaxis, y tan solo se incluyen aquellos procedimientos dentales en los que se realiza una manipulación de la región gingival o periapical del diente, o se produce perforación de la mucosa oral, como los procedimientos de eliminación del sarro y endodoncia<sup>53,115,120</sup>.

No hay evidencias convincentes de que la bacteriemia resultante de los procedimientos del tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario (incluidos parto vaginal o cesárea), o los procedimientos dermatológicos u osteomusculares causen EI.

#### **1.6.5. Profilaxis en los procedimientos dentales**

La profilaxis solo debe considerarse para pacientes con alto riesgo de EI y vayan a someterse a los procedimientos dentales de riesgo, como se ha descrito en los anteriores apartados. Las principales dianas de la profilaxis antibiótica en estos pacientes son los



---

## Introducción

estreptococos orales. En la tabla 6 se exponen las pautas antibióticas recomendadas en las últimas guías de la ESC 2015:

**Tabla 6. Profilaxis recomendada para procedimientos dentales de alto riesgo en pacientes de alto riesgo**

SITUACIÓN	ANTIBIÓTICO	DOSIS ÚNICA 30-60 MIN ANTES DEL PROCEDIMIENTO	
		Adultos	Niños
Sin alergia a penicilina	Amoxicilina o Ampicilina*	2 g, oral o i.v.	50 mg/kg, oral o i.v.
Alergia a penicilina	Clindamicina	600 mg, oral o i.v.	20 mg/kg, oral o i.v.

No se debe usar cefalosporinas en pacientes con anafilaxis, angiedema o urticaria después de tomar penicilina o ampicilina, debido a sensibilidad cruzada. \*Como alternativa, cefalexina 2 g i.v. para adultos o 50 mg/kg i.v. para niños; cefazolina o ceftriaxona 1 g i.v. para adultos o 50 mg/kg i.v. para niños

La profilaxis antibiótica sistemática no está recomendada en procedimientos no dentales. El tratamiento antibiótico solo es necesario cuando se realicen procedimientos invasivos en el contexto de una infección. Sin embargo, conviene hacer algunas consideraciones adicionales para aquellos pacientes con alto riesgo para EI (apartado 1.6.3):

- ✓ Los pacientes que vayan a someterse a un procedimiento invasivo del tracto respiratorio para tratar una infección establecida (drenaje de un absceso), deben recibir un régimen antibiótico que contengan algún fármaco antiestafilocócico.
- ✓ En caso de infección establecida o cuando la terapia antibiótica está indicada para prevenir la infección de una herida o la sepsis asociada a un procedimiento gastrointestinal o genitourinario, es razonable que el régimen antibiótico incluya un agente activo contra enterococos. Actualmente el uso de dispositivos intrauterinos se considera aceptable, especialmente cuando no sea posible utilizar otros métodos anticonceptivos y se trate de mujeres con bajo riesgo de infecciones genitales<sup>129</sup>.
- ✓ En el caso de pacientes que vayan a someterse a procedimientos quirúrgicos que impliquen piel infectada (incluidos los abscesos orales), estructuras cutáneas o tejido osteomuscular, es razonable que el régimen terapéutico contenga agentes activos contra estafilococos y estreptococos betahemolíticos.
- ✓ Los pacientes deben estar informados sobre el riesgo de EI asociada a los *piercings* y tatuajes, y se debe desalentar este tipo de procedimientos tanto para pacientes de alto riesgo como para aquellos con enfermedad sobre válvulas nativas.

### 1.6.6. Recomendaciones para intervenciones cardíacas o vasculares

Se debe considerar una profilaxis antibiótica perioperatoria para los pacientes a los que se vaya a implantar una válvula protésica, cualquier tipo de injerto protésico o

marcapasos, debido al riesgo de infección y resultado adverso<sup>130-133</sup>. En la tabla 7 se describen las recomendaciones 2015 de la ESC en las guías de EI.

**Tabla 7. Recomendaciones sobre profilaxis antibiótica para la prevención de infecciones locales y sistémicas antes de una intervención cardíaca o valvular**

RECOMENDACIONES	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda cribado preoperatorio de portadores de <i>Staphylococcus aureus</i> nasal antes de cirugía cardíaca electiva para tratar a los portadores	I	A
Se recomienda profilaxis perioperatoria antes de colocar un marcapasos o desfibrilador implantable	I	B
Se debe eliminar las potenciales fuentes de sepsis al menos 2 semanas antes de implantar una válvula protésica u otro material intracardíaco o intravascular extraño, excepto en los procedimientos urgentes	Ila	C
Se debe considerar la profilaxis antibiótica perioperatoria para pacientes que se sometan a implante quirúrgico o transcatéter de válvula protésica, prótesis intravascular u otro material extraño	Ila	C
No se recomienda el tratamiento local sistemático sin cribado de <i>S. aureus</i>	III	C
<sup>a</sup> Clase de recomendación; <sup>b</sup> Nivel de evidencia.		

### 1.6.7. Endocarditis infecciosa asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos

La EI asociada a procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos representan hasta un 30% de todos los casos de EI, se caracterizan por una incidencia creciente y un pronóstico grave, lo que constituye un importante problema de salud<sup>12,134</sup>. Aunque no se recomienda la administración sistemática de profilaxis antimicrobiana antes de la mayoría de los procedimientos invasivos, es obligatorio tomar medidas asépticas durante la inserción y manipulación de los catéteres venosos y durante procedimientos invasivos, incluidos los ambulatorios, para reducir la tasa de EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos<sup>70</sup>.

### 1.7. Etiología de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa

Hablar de la etiología de la endocarditis infecciosa es hablar de su microbiología. Aunque en la etiología de la EI se ha implicado una gran variedad de microorganismos, los estreptococos en conjunto han sido tradicionalmente la causa más frecuente, siendo este patrón clásico el imperante en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, en los últimos años, y sobretodo en los países industrializados, los estreptococos orales han pasado a un segundo escalón y los estafilococos han adquirido mayor relevancia. En la actualidad *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuentemente detectado en todos los grupos de pacientes, incluidos usuarios de drogas vía parenteral (UDVP) y los portadores de

dispositivos intracardíacos. Se observan importantes variaciones geográficas y es en EEE.UU. donde se ha producido un mayor incremento de *S. aureus*<sup>10</sup>. En la tabla 8 podemos observar la etiología más frecuente según algunas de las series españolas e internacionales.

**Tabla 8. Etiología más frecuente de la EI en diferentes estudios multicéntricos y poblacionales**

Microorganismo	Hoen 2002 <sup>19</sup> 1999 n=390	Murdoch 2009 <sup>10</sup> 2000-2005 n=2.781	Gálvez-Acebal 2010 <sup>72</sup> 1984-2006 n=705	Sy 2010 <sup>14</sup> 2000-2006 n=1.536
<i>Staphylococcus aureus</i>	90 (23,1%)	869 (31,2%)	137 (19,4%)	493 (32,1%)
<i>Streptococcus spp.</i>	188 (48,2%)	648 (23,3%)	234 (33,2%)	358 (23,3%)
<i>Enterococcus spp.</i>	29 (7,4%)	283 (10,2%)	78 (11,1%)	142 (9,2%)
ECN de estafilococos	25 (6,4%)	304 (10,9%)	102 (14,5%)	83 (5,4%)
ECN: especies coagulasa negativo.				

### 1.7.1. Endocarditis infecciosa por estafilococos

*Staphylococcus aureus* es en la actualidad el microorganismo más frecuente en los países desarrollados debido a la importancia creciente del contacto con la atención sanitaria, la utilización de procedimientos invasivos y el uso de drogas por vía intravenosa como factores de riesgo para bacteriemia<sup>10</sup>. Cerca del 10% de los pacientes que presentan una bacteriemia por *S. aureus* tienen EI. Tradicionalmente, la EI por estafilococos sobre válvula nativa se debía a *S. aureus* sensible a meticilina y se adquiría en la comunidad. Sin embargo, cada vez tienen mayor importancia las EI nosocomiales, las causadas por cepas resistentes a la meticilina y las relacionadas con dispositivos intravasculares<sup>9</sup>. Los abscesos miocárdicos y del anillo valvular, o la pericarditis purulenta, son complicaciones típicas de la EI estafilocócica, así como los focos supurativos periféricos en pulmón, cerebro, bazo, riñón, etc. Estas localizaciones extravasculares pueden alertar para el diagnóstico precoz, especialmente en los UDVP. La bacteria afecta a válvulas cardíacas normales en aproximadamente un tercio de los pacientes y, si son la mitral o la aórtica el proceso suele ser grave, con infección metastásica generalizada y una alta mortalidad<sup>135</sup>. En los UDVP la EI por *s. aureus* es de menor gravedad, debido a que la mayoría de las veces es la válvula tricúspide la afectada y responde bien al tratamiento antibiótico, aunque el aumento de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en este tipo de pacientes ensombrece el pronóstico<sup>136</sup>.

*Staphylococcus epidermidis* ha sido tradicionalmente un importante agente de EI sobre válvula protésica y en niños con catéteres venosos umbilicales, pero en estudios recientes se confirma como una causa emergente de endocarditis sobre válvula nativa<sup>136</sup>. La relación con la atención sanitaria aparece como principal factor de riesgo para la infección. También se han

descrito casos de EI por otros estafilococos coagulasa negativos (SCN), como *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis* y *Staphylococcus lugdunensis*. La EI causada por este último con frecuencia tiene un curso clínico agresivo, a pesar de su sensibilidad in vitro a la mayoría de antimicrobianos<sup>137</sup>.

### 1.7.2. Endocarditis infecciosa por estreptococos y enterococos

En conjunto suponen casi el 40% de todos los casos de EI. Los estreptococos orales, generalmente alfa hemolíticos o del grupo viridans, son un conjunto de microorganismos cuya identificación y nomenclatura son confusas y variables. Entre los más frecuentes se encuentran *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* y *Gemella morbillorum*, casi siempre sensibles a penicilina. Los miembros del grupo *milleri* o *anginosus* (*Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus* y *Streptococcus constellatus*) tienen tendencia a formar abscesos y causar infección diseminada. Por ello, a menudo requieren mayor duración del tratamiento antimicrobiano, al igual que las variantes nutricionalmente deficientes (*Abiotrophia* y *Granulicatella*), a menudo tolerantes a la penicilina.

Mención aparte merece el estreptococo del grupo D, no enterococo, *Streptococcus bovis* (ahora reclasificado en dos especies que se corresponden con sus diferentes biotipos: *Streptococcus gallolyticus* y *Streptococcus infantarius*). Puede ser alfa hemolítico, aunque no se incluye en el grupo *viridians*, y también es sensible a la penicilina. La EI provocada por este microorganismo afecta con mayor frecuencia a pacientes añosos, vegetaciones de pequeño tamaño y bajo riesgo de complicaciones. Además, se asocia a una alta prevalencia de tumores colónicos, aunque predominan las lesiones benignas, y frecuentemente en pacientes sin cardiopatía predisponente previa<sup>138</sup>.

Otros estreptococos que causan EI menos frecuentemente son *Streptococcus pneumoniae* (curso fulminante, especial predilección por la válvula aórtica con formación de complicaciones perianulares, con una tasa de mortalidad del 50%) y *Streptococcus agalactiae* (adultos con factores de riesgo como diabetes, alcoholismo, insuficiencia hepática, aborto, etc., también con una mortalidad elevada).

Los enterococos (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) causan alrededor del 10% de los casos de EI, y su incidencia parece ir en aumento. De hecho se considera que *Enterococcus faecalis* es la tercera causa de EI en todo el mundo, y su importancia creciente se debe a los cambios epidemiológicos que afectan especialmente a pacientes en riesgo<sup>10,139</sup>. La

enfermedad es típica de pacientes de edad avanzada, con enfermedades crónicas debilitantes y sometidos a procedimientos invasivos (EI relacionada con atención sanitaria). Recientemente se ha descrito también una importante relación entre la EI por enterococos y las neoplasias de colon<sup>140</sup>. Como consecuencia de la mayor edad de los pacientes, la degeneración y calcificación valvular como valvulopatía predisponente están presentes con mayor frecuencia que en otros tipos de EI<sup>141</sup>. Generalmente tienen un proceso subagudo y largo, a menudo con síntomas inespecíficos. Presentan una alta tasa de mortalidad, debido fundamentalmente a la resistencia intrínseca de muchos enterococos a muchos antimicrobianos<sup>139</sup>.

### **1.7.3. Endocarditis por bacilos y cocos gram negativos**

Los bacilos gram negativos (BGN) aerobios son los agentes causales de aproximadamente el 2% de los casos de EI. Los UDVP eran el principal grupo de riesgo, aunque estudios más recientes demuestran que actualmente es el contacto con la atención sanitaria en más del 50% de los casos, siendo *Escherichia coli* el microorganismo más frecuentemente implicado<sup>142</sup>. El pronóstico es sombrío, con una mortalidad muy alta, aunque con una clara mejoría en los últimos años debido seguramente a las elevadas tasas de cirugía cardíaca.

Los microorganismos pertenecientes al grupo HACEK (especies de *Haemophilus* spp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) se han descrito como EI de curso subagudo<sup>143</sup>. Las ocasionadas por *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter paraphrophilus* y *Haemophilus parainfluenzae* se desarrollan habitualmente sobre una enfermedad valvular preexistente y suelen requerir reemplazo valvular. La frecuencia de *Neisseria gonorrhoeae* ha descendido de manera notable, hasta verse superada por las “no patógenas” *Neisseria perflava*, *Neisseria flava*, *Neisseria pharyngis*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*, *Neisseria flavescens* y, especialmente, *Moxarella catarrhalis* y *Neisseria elongata* subespecie *nitroreducens*, que por lo general infectan las válvulas cardíacas nativas alteradas o las protésicas<sup>144</sup>.

### **1.7.4. Endocarditis por bacilos gram positivos**

*Listeria monocytogenes* raramente produce endocarditis. En la mitad de los casos asienta sobre una enfermedad cardíaca preexistente y tiene una mortalidad importante<sup>145</sup>. Los lactobacilos también se han descrito como causa de EI subaguda en pacientes con cardiopatía predisponente y con antecedentes de un procedimientos dentales y digestivos<sup>146</sup>.

### 1.7.5. Endocarditis por anaerobios

*Bacteroides fragilis* es el anaerobio más frecuentemente identificado, seguido de *Prevotella oralis*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium* spp., *Propionibacterium acnes* y *Dialister granuliformans*<sup>147</sup>.

### 1.7.6. Endocarditis por Fiebre Q

La fiebre Q, causada por *Coxiella burnetii*, es una zoonosis muy extendida que puede adquirirse por vía respiratoria o digestiva. Suele dividirse en infección aguda o crónica, caracterizadas por diferentes evoluciones de la enfermedad, perfiles serológicos y tratamientos<sup>148,149</sup>. En la fiebre Q crónica, el corazón es el órgano afectado con mayor frecuencia. La endocarditis suele producirse en pacientes con daños valvulares previos o en aquellos inmunodeprimidos<sup>149-152</sup>. *C. burnetii* es una pequeña bacteria intracelular obligada y gram negativa. En cultivo demuestra variación de fase: fase I y fase II. Sólo la fase I es infecciosa. La endocarditis con hemocultivo negativo es la principal presentación clínica de la fiebre Q crónica, representando entre el 60 y el 70% de todos los casos de fiebre Q crónica. Es más frecuente en varones que en mujeres. La inmunodepresión de los pacientes con cáncer, linfomas, sida, trasplante de órganos o insuficiencia renal crónica podría también asociarse a una evolución a la cronicidad de la fiebre Q<sup>148</sup>.

Los animales de granja, como el ganado vacuno, cabras y ovejas, son los reservorios. Los animales domésticos, incluyendo perros y gatos, también se han considerado reservorios, lo que explica los brotes urbanos<sup>153</sup>. La infección en humanos se produce por inhalación de polvo y, con menor frecuencia, por la ingesta de leche sin hervir. Tras producirse la fiebre Q aguda, *C. burnetii* permanece en los macrófagos del huésped a pesar de la aparente curación. Por tanto, la fiebre Q puede volver a presentarse y producirse una infección crónica. Debido a que las manifestaciones clínicas de la endocarditis por fiebre Q son muy variadas e inespecíficas, y a que la ecocardiografía rara vez detecta las vegetaciones, en muchos casos el diagnóstico se establece sólo después de varios meses o años de evolución. Las manifestaciones periféricas de la endocarditis son frecuentes y corresponden a una vasculitis por inmunocomplejos. Las manifestaciones embólicas se producen aproximadamente en el 20% de los pacientes. La afectación renal es posible y se ha descrito glomerulonefritis proliferativa que puede evolucionar a insuficiencia renal<sup>148,153</sup>.

El diagnóstico se realiza fácilmente con pruebas serológicas, y la variación antigénica de *C. burnetii* es útil para diferenciar entre enfermedad aguda y crónica. Durante la fiebre Q

aguda predominan los anticuerpos contra los antígenos de fase II y su título es mayor que el de los anticuerpos contra los antígenos de fase I. No obstante, en las formas crónicas generalmente se detecta un aumento de los anticuerpos antifase I<sup>154</sup>.

Aunque la endocarditis por fiebre Q sin tratamiento puede ser mortal, cuando se instaure el tratamiento adecuado la mortalidad es inferior al 10%.

### **1.7.7. Endocarditis por hongos**

Las infecciones fúngicas sistémicas han adquirido gran relevancia en las últimas décadas, fundamentalmente por dos causas: la existencia de una creciente población de pacientes inmunodeprimidos y el aumento en la utilización de catéteres intravasculares y otros procedimientos invasores. La importancia de la infección fúngica sistémica radica no sólo en su incidencia, sino también en su elevada mortalidad y en las dificultades diagnósticas y terapéuticas que habitualmente presentan.

Las endocarditis fúngicas, aunque infrecuentes, plantean igualmente grandes problemas diagnósticos y terapéuticos. Fundamentalmente están producidas por hongos oportunistas (*Cándida*, *Aspergillus*...). En la actualidad los hongos son causa de alrededor del 1% de todos los casos de endocarditis. La mayoría de las veces se asocian a factores de riesgo como uso de drogas intravenosas, inmunosupresión, cirugía cardíaca, catéteres... por lo que las características clínicas y epidemiológicas varían en las distintas series de la literatura en función del peso de los diferentes grupos de riesgo. En nuestro medio, Anguita y cols. informan de una incidencia de endocarditis fúngica del 3% en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral<sup>155</sup>. *Cándida* es la causa de más de la mitad de los casos de endocarditis fúngica, siendo *Cándida albicans* la especie más frecuentemente aislada. El género *Aspergillus* se encuentra en alrededor del 25% de los casos, especialmente en portadores de prótesis valvulares e inmunodeprimidos. Los hongos productores de micosis regionales, como *Histoplasma capsulatum* excepcionalmente causan endocarditis, al igual que la levadura *Cryptococcus neoformans*. En la última década, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, entre un 10 y un 25% de las endocarditis fúngicas se deben a los llamados hongos emergentes, como *Blastoschizomyces capitatum*, *Fusarium* o *Trichosporon beigelii*. Aunque la mayoría de los casos de endocarditis fúngica son de presentación esporádica, se han descrito brotes epidémicos nosocomiales de endocarditis sobre prótesis por *Aspergillus* relacionados con la transmisión aérea de sus esporas a través de los circuitos de ventilación de quirófanos<sup>156</sup>, y de *C. parapsilosis* por transmisión directa durante la cirugía<sup>157</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre, la presencia de soplo cardíaco nuevo o cambiante, y las embolias periféricas. La embolia arterial periférica (o la tromboembolia pulmonar en el caso de endocarditis derechas) es especialmente frecuente, y en la literatura se describe como presentación sintomática en más de la mitad de los casos. La mayor frecuencia de embolia en este tipo de endocarditis se explica por las características de la vegetaciones, friables y de gran tamaño, así como por la escasa actividad fungicida de los tratamientos disponibles.

En el paciente ADVP la endocarditis candidiásica afecta fundamentalmente a las cavidades derechas y puede asociarse al síndrome característico de candidiasis diseminada del adicto, con lesiones cutáneas, costochondritis y endoftalmitis<sup>158</sup>.

#### **1.7.8. Endocarditis con cultivo negativo**

Su incidencia es muy variable y las situaciones que propician la esterilidad del cultivo son variadas. Entre las más conocidas encontramos el antecedente de la administración previa de tratamiento antibiótico, los microorganismos de crecimiento lento y nutricionalmente exigentes (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium* y *Brucella*), microorganismos dependientes de antimicrobianos o de CO<sub>2</sub> para su crecimiento, anaerobios, hongos, parásitos intracelulares obligados (*Rickettsias*, *Chlamydia*, *Tropheryma wipplei*, la EI derecha subaguda, relacionada con electrodos de marcapasos y la diagnosticada de forma incorrecta.

#### **1.7.9. Diagnóstico microbiológico de la endocarditis infecciosa**

El hemocultivo sigue siendo el pilar del diagnóstico de la EI, proporcionando bacterias viables para realizar pruebas de sensibilidad antibiótica, esenciales para realizar un tratamiento apropiado. La bacteriemia de la endocarditis se caracteriza por ser continua y de bajo grado al estar el foco séptico en el interior del torrente sanguíneo (el 80% tienen menos de 100 unidades formadoras de colonias por mL de sangre). En aproximadamente dos tercios de los casos, todos los hemocultivos son positivos, y cuando existe bacteriemia los dos primeros hemocultivos serán positivos en el 90% de los casos. Su sensibilidad se ve afectada por los medios de cultivo empleados, su monitorización continua y, particularmente, por el tratamiento antimicrobiano previo (de forma muy llamativa en las EI por estreptococos). En base a todo ello se recomienda extraer al menos 2-3 hemocultivos (de dos frascos cada uno, aerobio y anaerobio), antes de comenzar el tratamiento antibiótico, de dos punciones venosas periféricas diferentes.



El cultivo de sangre arterial no ofrece ventajas sobre la sangre venosa. Se debe inspeccionar la placa diariamente para detectar crecimiento macroscópico y realizar sub cultivos de rutina los días 1 y 3. Los cultivos deben mantenerse durante 3 semanas (hasta 4 semanas en caso de hemocultivos negativos pues algunos anaerobios, *Brucella* y el grupo HACEK son de crecimiento lento). Si crecen cocos gram positivos en el cultivo inicial pero no crecen en el sub cultivo habrá que sospechar estreptococos con variante nutricional (por ejemplo *Abiotrophia* spp.) por lo que debemos suplementar el cultivo con L-cisteína o vitamina B6. En algunos casos el germen puede aislarse del material embólico.

En los casos de hemocultivos negativos, además del uso de técnicas especiales de cultivo (como por ejemplo, cultivos en medios de Castañeda o Saboureaud para *Brucella* y hongos, respectivamente), se recomienda realizar estudios serológicos de gérmenes del tipo *Brucella* (son positivos títulos mayores de 1/160), *Coxiella burnetii* (se aconseja reacción de fijación de complemento frente a antígeno de fase I y II, considerándose diagnóstico un título por fijación de complemento mayor de 1/200 para el antígeno en fase I), *Rickettsia* y detección de antígenos específicos de *Legionella* mediante inmunofluorescencia. Para dar valor a estas pruebas es necesario realizarlas de forma seriada, observando si hay “viraje” de los títulos o si la positividad se hace mayor. Para el caso de Fiebre Q también se utilizan técnicas de microinmunofluorescencia, de manera que un título de Ig G contra antígenos de fase I >1/800 y un título de Ig A >1/100 indican infección crónica. Posteriores determinaciones son útiles en la monitorización del tratamiento. Otros métodos como el aislamiento de *Coxiella* en tejidos o su cultivo en células de embriones de pollo o en fibroblastos son poco usadas. También se aplica la técnica de ELISA en su diagnóstico<sup>150</sup>.

Además del hemocultivo y los estudios serológicos, el cultivo del tejido valvular, de las vegetaciones que han embolizado en las arterias periféricas y del tejido extirpado quirúrgicamente pueden revelarnos el microorganismo implicado. El análisis de estos tejidos con técnicas de inmunofluorescencia directa y microscopía electrónica ayudan en el diagnóstico etiológico (especialmente en casos de patógenos intracelulares o exigentes).

### **1.7.9.1. Diagnóstico microbiológico molecular**

Los hemocultivos pueden ser negativos hasta en un 30% de los casos de El diagnosticada clínicamente<sup>159</sup>, y el cultivo de material valvular tiene un rendimiento muy bajo (25% aproximadamente).

En los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares basadas en 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), y con posterior secuenciación del producto amplificado (amplicón). Los genes que codifican 16S ARNr (*rrs*) poseen un número variable de copias entre las diferentes especies. Estos genes están presentes en todas las bacterias (son universales) y tienen una región conservada y otra variable. Ésta última permite discriminar adecuadamente entre géneros y especies. Puede amplificarse todo el gen o sólo una región y, una vez secuenciados, se dispone de numerosas y extensas bases de datos con las cuales poder comparar las secuencias de los amplicones obtenidos<sup>160</sup>. Es de destacar que la concordancia entre el resultado de un hemocultivo positivo y el de la PCR universal es casi absoluta, y se ha propuesto que su positividad sea incluida como criterio mayor para el diagnóstico de EI<sup>161</sup>.

En aquellos casos en que la PCR universal no permite discriminar entre especies de un mismo género pueden amplificarse y secuenciarse otros genes. Se denomina PCR específica, y algunos de los determinantes que más se utilizan son *gyrB* (sub unidad B de la ADN girasa), *rpoB* (sub unidad  $\beta$  de la ARN polimerasa), *hsp65* (proteína de choque térmico), región intergénica 16S-23S, *soda* (superóxido dismutasa) y *recA* (RecA, implicada en la recombinación).

La PCR puede realizarse a partir del ADN obtenido en muestras de sangre, de hemocultivos positivos y de tejidos valvulares<sup>159</sup>.

Un inconveniente relacionado con la alta sensibilidad de la PCR es la posibilidad de contaminación tanto durante el procesado de las muestras y como durante la realización de la prueba. La inclusión de controles adecuados, tanto positivos como negativos, permite verificar la fiabilidad de los resultados.

### **1.8. Tratamiento médico de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa**

El éxito del tratamiento de la EI se basa en la supresión de los microbios con fármacos antimicrobianos. La cirugía contribuye, al eliminar el material infectado y permitir el drenaje de los abscesos. Los aminoglucósidos actúan en sinergia con los inhibidores de la pared celular (p. ej., los betalactámicos y los glucopéptidos) contra la actividad bactericida y son útiles para acortar la duración de la terapia (estreptococos orales) y eliminar los microorganismos problemáticos (*Enterococcus* spp.).

Un impedimento importante para la muerte inducida por medicamentos es la tolerancia bacteriana al antibiótico. Los microorganismos tolerantes no son resistentes, es decir, siguen siendo susceptibles a la inhibición del crecimiento inducida por el fármaco, pero se escapan de la muerte inducida por el medicamento y pueden reanudar el crecimiento tras abandonarse el tratamiento. El crecimiento lento y los microorganismos inactivos manifiestan tolerancia fenotípica a la mayoría de los fármacos antimicrobianos (excepto la rifampicina hasta cierto punto). Están presentes en las vegetaciones y en las biopelículas y justifican la necesidad de terapia prolongada (6 semanas) para esterilizar totalmente las válvulas cardíacas infectadas. Algunas bacterias son portadoras de mutaciones que las vuelven tolerantes durante la fase de crecimiento activo y la fase estacionaria (inactiva). Las combinaciones de fármacos bactericidas son preferibles a la monoterapia para combatir los organismos tolerantes.

En los casos de EVN que precisan sustitución valvular protésica durante la terapia antibiótica, el régimen antibiótico posoperatorio debería ser el mismo que el recomendado para la EVN, y no el de la EVP. Tanto en la EVN como en la EVP, la duración del tratamiento se considera a partir del primer día de tratamiento antibiótico eficaz (hemocultivo negativo en caso de haber tenido un hemocultivo inicial positivo), no a partir del día de la cirugía. Se debe iniciar un tratamiento nuevo completo solo cuando los cultivos valvulares sean positivos, y la elección del antibiótico debe basarse en la susceptibilidad del último aislamiento bacteriano recuperado.

Por último, hay que tener en cuenta algunas consideraciones en cuanto a algunos cambios introducidos en las últimas guías de 2015 de la ESC para EI<sup>53</sup>:

1. Las indicaciones y el patrón de uso de los aminoglucósidos han cambiado. Ya no están recomendados en la EVN estafilocócica debido a que no se han demostrado sus beneficios clínicos y pueden aumentar la toxicidad renal<sup>162</sup>; cuando estén indicados en otras condiciones, los aminoglucósidos deben administrarse en una única dosis diaria para evitar la nefrotoxicidad<sup>163</sup>.
2. Se ha recomendado la daptomicina y la fosfomicina para el tratamiento de la endocarditis estafilocócica y la netilmicina para el tratamiento de estreptococos digestivos y orales sensibles a la penicilina. Cuando esté indicada la daptomicina, se debe administrar a dosis altas ( $\geq 10$  mg/kg una vez al día<sup>164</sup>) y combinada con un segundo antibiótico para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencias<sup>165,166</sup>.

3. Se siguen utilizando como puntos de corte la concentración inhibidora mínima (CIM) del Clinical and Laboratory Standards Institute, en lugar de los puntos de corte del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, debido a que la mayoría de los datos de endocarditis proceden de estudios que han utilizado esos puntos de corte.
4. A pesar de que se ha logrado consenso sobre la mayoría de los tratamientos antibióticos, el tratamiento óptimo de la EI estafilocócica y el tratamiento empírico siguen en debate.

#### **1.8.1. Tratamiento de la endocarditis por estreptococos orales y del grupo *bovis***

En la tabla 9 mostramos los regímenes recomendados para el tratamiento antimicrobiano en las guías de 2015 de las ESC para el tratamiento de la EI por estreptococos orales y del grupo *bovis* que son sensibles a penicilina.

**Tabla 9. Tratamiento antibiótico de la EI producida por estreptococos orales y del grupo bovis sensibles a la penicilina**

Antibiótico	Dosis y vía	Duración semanas	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Cepas de estreptococos orales y digestivos sensibles a la penicilina (CIM ≤ 0.125 mg/l)</b>				
Tratamiento estándar: 4 semanas				
Penicilina G o Amoxicilina <sup>c</sup> o Ceftriaxona <sup>d</sup>	12-18 millones U/día 4-6 dosis o continuamente 100-200 mg/kg/día i.v. 4-6 dosis 2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis	4 4 4	I I I	B B B
Tratamiento estándar: 2 semanas				
Penicilina G o Amoxicilina o Ceftriaxona  combinada con Gentamicina <sup>e</sup> o Netilmicina	12-18 millones U/día 4-6 dosis o continuamente 100-200 mg/kg/día i.v. 4-6 dosis 2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis  3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis 4-5 mg/kg/día i.v. en 1 dosis	2 2 2  2 2	I I I  I I	B B B  B B
Pacientes alérgicos a betalactámicos				
Vancomicina <sup>f</sup>	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4	I	C
CIM: concentración inhibidora mínima; EI: endocarditis infecciosa; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; i.m.: intramuscular; i.v.: Intravenoso <sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia. <sup>c</sup> O ampicilina, mismas dosis que amoxicilina. <sup>d</sup> Preferido en tratamiento ambulatorio. <sup>e</sup> Se debe monitorizar la función renal y las concentraciones séricas de gentamicina una vez a la semana. Cuando se administre en una única dosis diaria, las concentraciones séricas previas a la dosis tienen que ser < 1 mg/l y las posteriores a la dosis (pico; 1 h después de la inyección) tienen que ser ~10-12 mg/l <sup>f</sup> Las concentraciones séricas de vancomicina tienen que alcanzar los 10-15 mg/l antes de la dosis, aunque algunos expertos recomiendan aumentar la dosis de vancomicina a 45-60 mg/kg/d.a i.v. en 2 o 3 dosis divididas para alcanzar una concentración sérica mínima (Cmin) de vancomicina 15-20 mg/l igual que en la endocarditis estafilocócica. No obstante, la dosis de vancomicina no debe exceder los 2 g/día a menos que se monitorice la concentración sérica y se pueda ajustar para obtener un pico de concentración plasmática de 30-45 g/ml 1 h después de concluir la infusión i.v. del antibiótico.				

Se espera que la tasa de curación sea > 95%. En casos no complicados, se puede administrar una terapia más breve, 2 semanas, combinando penicilina o ceftriaxona con gentamicina o netilmicina en pacientes que tengan función renal normal<sup>167,168</sup>. Las pautas con betalactámicos evitan la toxicidad renal, auditiva y vestibular de los aminoglucósidos, a los que son especialmente sensibles los ancianos, población en la cual la toxicidad vestibular resulta muy invalidante. Por ello es la pauta de elección en los pacientes mayores de 65 años y en aquellos que tienen afectación del VIII par o alteraciones de la función renal. La ceftriaxona permite además el tratamiento de forma ambulatoria. Cuando no se pueda llevar a cabo una desensibilización, los pacientes alérgicos a los betalactámicos deben ser tratados con vancomicina. La teicoplanina se ha propuesto como tratamiento alternativo<sup>5</sup>, pero requiere

dosis de carga (6 mg/kg/12 h durante 3 días) seguida de 6-10 mg/kg/día. La carga es esencial, ya que el fármaco está muy unido a las proteínas séricas ( $\geq 98\%$ ) y penetra en las vegetaciones lentamente. No obstante, solo unos pocos estudios retrospectivos han evaluado su eficacia en la EI por estreptococos<sup>169</sup> y enterococos<sup>170</sup>.

Los estreptococos orales resistentes a penicilina se clasifican como microorganismos de resistencia intermedia (CIM 0,25-2 mg/l) y completamente resistentes (CIM  $\geq 4$  mg/l). Estas cepas de estreptococos resistentes están en aumento. Algunas importantes colecciones de cepas han demostrado que más del 30% de *Streptococcus mitis* y *S. oralis* tienen resistencia intermedia o completa<sup>169,170</sup>. En cambio, más del 99% de los estreptococos digestivos siguen siendo sensibles a la penicilina. Las directrices del tratamiento de la EI por estreptococos resistentes a la penicilina se basan en series retrospectivas. La terapia antibiótica contra los estreptococos orales resistentes a la penicilina y contra los sensibles a la penicilina es cualitativamente similar (tabla 10). Sin embargo, en los casos con resistencia a la penicilina, el tratamiento con aminoglucósidos se debe prolongar al menos 2 semanas y no se recomiendan los regímenes de tratamiento cortos. Hay poca experiencia con los extractos bacterianos altamente resistentes (CIM  $> 4$  mg/l), y en estos casos la vancomicina puede ser preferible (combinada con aminoglucósidos). La experiencia con daptomicina es muy escasa.

**Tabla 10. Tratamiento antibiótico de la EI producida por estreptococos orales y del grupo *bovis* resistentes a la penicilina**

Antibiótico	Dosis y vía	Duración semanas	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Cepas relativamente resistentes a la penicilina (CIM 0.250-2 mg/l)</b>				
Tratamiento estándar				
Penicilina G	24 millones U/día 4-6 dosis o continuamente	4	I	B
o Amoxicilina <sup>c</sup>	200 mg/kg/día i.v. 4-6 dosis	4	I	B
o Ceftriaxona <sup>d</sup> combinada con	2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis	4	I	B
Gentamicina <sup>e</sup>	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	I	B
Para pacientes alérgicos a los betalactámicos				
Vancomicina <sup>f</sup> con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4	I	C
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2	I	C
Pacientes alérgicos a betalactámicos				
Vancomicina <sup>f</sup>	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4	I	C
CIM: concentración inhibidora mínima; EI: endocarditis infecciosa; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; i.m.: intramuscular; i.v.: Intravenoso				
<sup>a</sup> Clase de recomendación.				
<sup>b</sup> Nivel de evidencia.				
<sup>c</sup> O ampicilina, mismas dosis que amoxicilina.				
<sup>d</sup> Preferido en tratamiento ambulatorio.				
<sup>e</sup> Se debe monitorizar la función renal y las concentraciones séricas de gentamicina una vez a la semana. Cuando se administre en una única dosis diaria, las concentraciones séricas previas a la dosis tienen que ser < 1 mg/l y las posteriores a la dosis (pico; 1 h después de la inyección) tienen que ser ~10-12 mg/l.				
<sup>f</sup> Las concentraciones séricas de vancomicina tienen que alcanzar los 10-15 mg/l antes de la dosis, aunque algunos expertos recomiendan aumentar la dosis de vancomicina a 45-60 mg/kg/d.a i.v. en 2 o 3 dosis divididas para alcanzar una concentración sérica mínima (Cmin) de vancomicina 15-20 mg/l igual que en la endocarditis estafilocócica. No obstante, la dosis de vancomicina no debe exceder los 2 g/día a menos que se monitorice la concentración sérica y se pueda ajustar para obtener un pico de concentración plasmática de 30-45 µg/ml 1 h después de concluir la infusión i.v. del antibiótico.				

### 1.8.2. Tratamiento de la endocarditis por *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta hemolíticos (grupos A, B, C y G)

La EI por *Streptococcus pneumoniae* ha pasado a ser rara desde la introducción de los antibióticos. Está asociada a meningitis en hasta el 30% de los casos<sup>171</sup>, lo que requiere una consideración especial en los casos de resistencia a la penicilina. El tratamiento de las cepas sensibles a la penicilina (CIM ≤ 0,06 mg/l) es parecido al de los estreptococos orales (tabla 9), excepto porque se usa un tratamiento corto de 2 semanas, que no se ha estudiado formalmente. Lo mismo es válido para las cepas con resistencia intermedia (CIM 0,125-2 mg/l) o completa (CIM ≥ 4 mg/l) a la penicilina sin meningitis, aunque en el caso de cepas resistentes algunos autores recomiendan dosis altas de cefalosporinas (como cefotaxima o ceftriaxona) o vancomicina. En los casos de meningitis, se debe evitar la penicilina, debido a que le cuesta atravesar el líquido cefalorraquídeo, y debe sustituirse por ceftriaxona o cefotaxima solas o en combinación con vancomicina<sup>172</sup>, según el patrón de sensibilidad antibiótica.

La EI por estreptococos de los grupos A, B, C y G (incluido el grupo de *Streptococcus anginosus*: *S. constellatus*, *S. anginosus* y *S. intermedius*) es relativamente rara<sup>173</sup>. Los estreptococos del grupo A son uniformemente sensibles a los betalactámicos (CIM  $\leq$  0,12 mg/l), mientras que los otros serogrupos pueden mostrar cierto grado de resistencia. La EI por estreptococos del grupo B se asoció un tiempo al periodo periparto, pero ahora ocurre en adultos, sobre todo ancianos. Los estreptococos de los grupos B, C y G y *S. anginosus* producen abscesos y pueden requerir cirugía adyuvante<sup>173</sup>. El tratamiento antibiótico es similar al de los estreptococos orales (tablas 9 y 10), excepto que no está recomendada la terapia de corta duración. La gentamicina se debe administrar durante 2 semanas.

*Granulicatella* y *Abiotrophia* producen EI de curso prolongado asociada a grandes vegetaciones (> 10 mm), mayores tasas de complicaciones y de sustitución valvular (alrededor del 50%), posiblemente por retraso en el diagnóstico y el tratamiento. Las recomendaciones antibióticas incluyen penicilina G, ceftriaxona o vancomicina durante 6 semanas, combinadas con un aminoglucósido durante al menos las primeras 2 semanas<sup>174,175</sup>.

### 1.8.3. Tratamiento de la endocarditis por estafilococos

*Staphylococcus aureus* suele causar una EI aguda y destructiva, mientras que los ECN producen más infecciones valvulares duraderas (excepto *Streptococcus lugdunensis*<sup>176</sup> y algunos casos de *S. capitis*<sup>177</sup>). En la tabla 11 se presenta un resumen de las recomendaciones del tratamiento de la EI en válvula nativa por *S. aureus* y ECN resistentes y sensibles a la meticilina. Es importante señalar que ya no está recomendado añadir un aminoglucósido al tratamiento de la EVN por estafilococos, debido a que aumenta la toxicidad renal<sup>162</sup>. Se han propuesto tratamientos orales de corta duración (2 semanas) para *S. aureus* sensible a la meticilina en los casos de EVN derecha sin complicaciones, pero estos regímenes no son válidos para la EI izquierda. Para los pacientes alérgicos a la penicilina con EI por *S. aureus* sensible a la meticilina, se puede intentar una desensibilización a la penicilina cuando el paciente esté estable, ya que la vancomicina es inferior a los betalactámicos<sup>178</sup> y no debe administrarse. Si no se puede administrar betalactámicos, se debe escoger la daptomicina siempre que esté disponible y administrarla en combinación con otros fármacos antiestafilocócicos eficaces para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencias. Algunos expertos recomiendan una combinación de dosis altas de cotrimoxazol con clindamicina como alternativa para la EI por *S. aureus*<sup>179</sup>. *S. lugdunensis* siempre es sensible a la meticilina y se puede tratar con cloxacilina<sup>176</sup>.



**Tabla 11. Tratamiento antibiótico de la EI producida por estafilococos**

Antibiótico	Dosis y vía	Duración semanas	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Estafilococos sensibles a meticilina				
Cloxacilina u oxacilina	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	4-6	I	B
Tratamiento alternativo Cotrimoxazol <sup>c</sup> con Clindamicina	Sulfametoxazol 4.800 mg/día y trimetropin 960 mg/día i.v. 4-6 dosis  1.800 mg/día i.v. en 3 dosis	1 dosis i.v. + 5 dosis orales  1	IIb	C
Pacientes alérgicos a penicilina <sup>d</sup> o estafilococos resistentes a meticilina				
Vancomicina <sup>e</sup>	30-60 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis	4-6	I	B
Tratamiento alternativo Daptomicina <sup>f</sup>	10 mg/kg/día i.v. en 1 dosis	4-6	IIa	C
Tratamiento alternativo Cotrimoxazol con Clindamicina	Sulfametoxazol 4.800 mg/día y trimetropin 960 mg/día i.v. 4-6 dosis  1.800 mg/día i.v. en 3 dosis	1 dosis i.v. + 5 dosis orales  1	IIb	C
ABC: área bajo la curva; CIM: concentración inhibidora mínima; EI: endocarditis infecciosa; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; i.v.: Intravenoso <sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia. <sup>c</sup> Función renal, se debe monitorizar las concentraciones séricas de cotrimoxazol 1 vez por semana (2 veces por semana en pacientes con insuficiencia renal). <sup>d</sup> Se puede intentar una desensibilización a la penicilina en pacientes estables. <sup>e</sup> Las concentraciones valle de vancomicina (C <sub>min</sub> ) deben ser ≥ 20 mg/l. Se recomienda una ABC/CIM > 400 para vancomicina en infecciones por <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina. <sup>f</sup> Monitorizar la concentración plasmática de CPK al menos una vez por semana. Algunos expertos recomiendan añadir cloxacilina (2 g/4 h i.v.) o fosfomicina (2 g/6 h i.v.) a la daptomicina para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencia a la daptomicina.				

*S. aureus* resistente a meticilina produce proteína fijadora de penicilina de baja afinidad, que confiere resistencia cruzada a la mayoría de los betalactámicos. *S. aureus* resistente a meticilina suele ser resistente a múltiples antibióticos, lo que reduce las opciones terapéuticas a vancomicina y daptomicina para el tratamiento de las infecciones graves. No obstante, *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (CIM 4-8 mg/l) y *S. aureus* con resistencia heterointermedia a vancomicina (CIM ≤ 2 mg/l, pero con subpoblaciones que crecen a concentraciones mayores) han emergido en todo el mundo y se asocian a fracaso del tratamiento de la EI<sup>180,181</sup>. Además, recientemente se han aislado en pacientes infectados algunas cepas de *S. aureus* muy resistentes a la vancomicina, que han requerido estrategias terapéuticas nuevas. Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios, publicados entre 1996 y 2011, sobre pacientes con bacteriemia por *S. aureus* resistentes a meticilina con cepas sensibles a vancomicina (CIM ≤ 2 mg/l)<sup>167</sup> han demostrado<sup>182,183</sup> que una alta CIM de vancomicina (≥ 1,5 mg/l) se asocia a mayor mortalidad. La daptomicina es un antibiótico

lipopeptídico aprobado para la bacteriemia por *S. aureus* y EI derecha<sup>184</sup>. Los estudios de cohortes de *S. aureus* y EI por ECN<sup>164,184-186</sup> han demostrado que la daptomicina es por lo menos tan eficaz como la vancomicina, y en dos estudios de cohortes con bacteriemia por *S. aureus* resistente a metilicina con una alta CIM de vancomicina (> 1 mg/l)<sup>182,183</sup>, la daptomicina se asoció a mejores resultados clínicos (incluida la supervivencia) que la vancomicina. Es importante señalar que la daptomicina se debe administrar en dosis adecuadas y combinarla con otros antibióticos para evitar resistencias futuras en pacientes con EI<sup>184,187</sup>. Por esta razón, la daptomicina se debe administrar a dosis altas ( $\geq 10$  mg/kg), y la mayoría de los expertos recomiendan combinarla con betalactámicos<sup>166</sup> o fosfomicina<sup>165</sup> (los betalactámicos y probablemente la fosfomicina aumentan la unión de la daptomicina a la membrana al reducir la carga positiva de la superficie) para el tratamiento de la EVN.

Otras alternativas son la fosfomicina con imipenem<sup>188</sup>, los betalactámicos nuevos con relativamente buena afinidad por la proteína fijadora de penicilina, como la ceftarolina<sup>189</sup>, la quinupristina-dalfopristina, con o sin betalactámicos<sup>190,191</sup>, los betalactámicos con oxazolidinonas (linezolid)<sup>192</sup>, los betalactámicos con vancomicina<sup>193</sup> y las dosis altas de trimetoprim/sulfametoxazol y clindamicina<sup>179</sup>. Estos casos justifican el manejo colaborativo con un especialista en enfermedades infecciosas.

#### **1.8.4. Tratamiento de la endocarditis por enterococos**

La EI enterocócica está causada principalmente por *Enterococcus faecalis* (el 90% de los casos) y, más raramente, por *Enterococcus faecium* (el 5% de los casos) u otras especies<sup>139</sup>. Estos microorganismos plantean dos grandes problemas. En primer lugar, los enterococos son altamente resistentes a la muerte inducida por antibióticos y suprimirlos requiere una administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones bactericidas sinérgicas de dos inhibidores de la pared celular (ampicilina más ceftriaxona, que tienen un efecto sinérgico e inhiben las proteínas fijadoras de penicilina de manera complementaria) o un inhibidor de la pared celular con aminoglucósidos (tabla 12). En segundo lugar, pueden ser resistentes a múltiples fármacos, incluidos los aminoglucósidos (alto grado de resistencia aminoglucosídica), betalactámicos (a través de la modificación de la proteína fijadora de penicilina y, en ocasiones, las betalactamasas) y vancomicina<sup>194</sup>.

**Tabla 12. Tratamiento antibiótico de la EI producida por enterococos**

Antibiótico	Dosis y vía	Duración semanas	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Cepas sensibles a los betalactámicos y la gentamicina				
Amoxicilina <sup>c</sup> con	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4-6	I	B
Gentamicina <sup>d</sup>	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2-6	I	B
Ampicilina con	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	6	I	B
Ceftriaxona	4 g/día i.v. o i.m. en 2 dosis	6	I	B
Vancomicina <sup>e</sup> con	30 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis	6	I	C
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	6	I	C
Alto grado de resistencia a gentamicina (CIM > 500 mg/l) sustituir gentamicina por estreptomina 15 mg/kg/día i.v. en 2 dosis durante 4-6 semanas si es sensible a estreptomina				
Resistencia a los betalactámicos: sustituir:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. si se debe a la producción de betalactamasa, sustituir la ampicilina por ampicilina-sulbactam o la amoxicilina por amoxicilina-clavulánico,</li> <li>b. si se debe a una alteración de la proteína fijadora de penicilina 5, utilizar regímenes basados en vancomicina.</li> </ul>				
Multiresistencia a aminoglucósidos, betalactámicos y vancomicina: consultar con especialista de enfermedades infecciosas				
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Daptomicina 10 mg/kg/día m.s ampicilina 200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis;</li> <li>b. Linezolid 2 Å~ 600 mg/día i.v. u oral durante ≥ 8 semanas (IIa, C) (monitorizar toxicidad hematológica);</li> <li>c. Quinupristina-dalfopristina 3 Å~ 7,5 mg/kg/día durante ≥ 8 semanas. La quinupristina/dalfopristina no es activa contra <i>E. faecalis</i>.</li> <li>d. Sobre las otras combinaciones (daptomicina más ertapenem o ceftarolina), consúltese con los especialistas en enfermedades infecciosas.</li> </ul>				
CIM: concentración inhibitoria mínima; EI: endocarditis infecciosa; EVP: endocarditis en válvula protésica.				
<sup>a</sup> Clase de recomendación.				
<sup>b</sup> Nivel de evidencia.				
<sup>c</sup> O ampicilina, a las mismas dosis que amoxicilina.				
<sup>d</sup> Monitorizar las concentraciones séricas de aminoglucósidos y la función renal.				
<sup>e</sup> Monitorizar las concentraciones séricas de vancomicina.				

Las cepas completamente sensibles a la penicilina (CIM de penicilina ≤ 8 mg/l) se tratan con penicilina G o ampicilina (o amoxicilina) combinadas con gentamicina. La ampicilina (o amoxicilina) es preferible debido a que la CIM es 2-4 veces menor. La resistencia a la gentamicina es frecuente tanto en *E. faecalis* como en *E. faecium*<sup>194</sup>. Un aminoglucósido con una CIM > 500 mg/l se asocia a pérdida de la sinergia bactericida con los inhibidores de la pared celular, por lo que no se debe usar aminoglucósidos en estas condiciones. La estreptomina puede seguir siendo activa en estos casos y es útil como alternativa.

Recientemente se han producido dos avances importantes. El primero es la demostración, en diversos estudios de cohortes que incluyen cientos de casos de EI con *E. faecalis*, que la ampicilina más ceftriaxona es tan eficaz como la ampicilina más gentamicina

para tratar la EI por *E. faecalis* sin alto grado de resistencia aminoglucosídica. También es una estrategia más segura, ya que no presenta ninguna nefrotoxicidad<sup>195-197</sup>. Además, esta es la combinación de elección para tratar la EI por *E. faecalis* con alto grado de resistencia aminoglucosídica. El segundo avance es que la dosis diaria total de gentamicina se puede administrar en una única dosis al día en lugar de las dos o tres dosis divididas que se había recomendado hasta ahora y, además, la duración del tratamiento de la EI por *E. faecalis* sin resistencia aminoglucosídica se puede acortar de manera segura de 4-6 semanas a solo 2, lo que reduce la tasa de neurotoxicidad a cifras muy bajas<sup>163,198,199</sup>.

La resistencia a los betalactámicos y la vancomicina se observa principalmente en *E. faecium*. Debido a que la resistencia dual es rara, los betalactámicos deben usarse contra las cepas resistentes a vancomicina y viceversa. Se han descrito resultados variables con quinupristina- dalfopristina (que no son activos contra *E. faecalis*), linezolid, daptomicina (combinada con ampicilina, ertapenem o ceftarolina) y tigeciclina. De nuevo, estas situaciones requieren la experiencia de un especialista en enfermedades infecciosas.

#### **1.8.5. Tratamiento de la endocarditis por bacterias gram negativas**

Los bacilos Gram negativos del grupo HACEK son microorganismos de cultivo exigente y se debe informar al laboratorio de que se considera la posibilidad de infección con estos agentes, ya que pueden ser necesarios estudios especializados. Debido a que son de crecimiento lento, las pruebas de CIM estándares pueden ser difíciles de interpretar. Algunos bacilos del grupo HACEK producen betalactamasas, por lo que ya no se puede considerar la ampicilina como opción de primera línea. Por el contrario, son sensibles a la ceftriaxona, otras cefalosporinas de tercera generación y quinolonas; el tratamiento estándar es la ceftriaxona 2 g/día durante 4 semanas en la EVN y 6 semanas en la EVP. Si no producen betalactamasa, una opción posible es ampicilina (12 g/día i.v. en 4 o 6 dosis) más gentamicina (3 mg/kg/día divididos en 2 o 3 dosis) durante 4-6 semanas. El ciprofloxacino (400 mg/8-12 h i.v. o 750 mg/12 h oral) es una alternativa no tan bien validada<sup>200</sup>.

La International Collaboration of Endocarditis (ICE) ha documentado bacterias Gram negativas no HACEK en 49 (1,8%) de 2.761 casos de EI<sup>142</sup>. El tratamiento recomendado es la cirugía precoz junto con terapia a largo plazo (al menos 6 semanas) de combinaciones bactericidas de betalactámicos y aminoglucósidos, en algunas ocasiones con adición de quinolonas o cotrimoxazol. Puede ser útil realizar pruebas bactericidas in vitro y monitorizar la concentración sérica de antibióticos. Debido a que se trata de condiciones raras y graves, debe

discutirlas todo el equipo multidisciplinario o consultarlas con un especialista en enfermedades infecciosas.

### 1.8.6. Tratamiento de la endocarditis con hemocultivos negativos

Las opciones de tratamiento se resumen en la tabla 13<sup>153,201</sup>. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas del equipo multidisciplinario de endocarditis.

**Tabla 13. Tratamiento antibiótico de la EI con hemocultivos negativos**

Patógeno	Tratamiento propuesto <sup>a</sup>
<i>Brucella</i> spp	Doxiciclina (200 mg/24 h) más cotrimoxazol (960 mg/12 h) más rifampicina (300-600 mg/24 h) durante 3-6 meses <sup>b</sup> , oral
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) <sup>c</sup> , oral (> 18 meses)
<i>Bartonella</i> spp <sup>d</sup>	Doxiciclina 100 mg/12 h oral durante 4 semanas más gentamicina (3 mg/24h) i.v. durante 2 semanas
<i>Legionella</i> spp	Levofloxacino (500 mg/12 h) i.v. u oral ≥ 6 semanas o claritromicina (500 mg/12 h) i.v. durante 2 semanas, luego oral durante 4 semanas más rifampicina (300-1.200 mg/24 h)
<i>Mycoplasma</i> spp	Levofloxacino (500 mg/12 h) i.v. u oral ≥ 6 meses <sup>e</sup>
<i>Tropheryma whippelii</i> <sup>f</sup>	Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) oral ≥ 18 meses

EI: endocarditis infecciosa; Ig: inmunoglobulina; i.v.: intravenoso.  
<sup>a</sup> Como no hay series grandes, se desconoce la duración óptima del tratamiento de EI debida a estos patógenos. Las duraciones que se presentan se basan en informes de casos seleccionados. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.  
<sup>b</sup> La adición de estreptomina (15 mg/kg/24 h en 2 dosis) durante las primeras semanas es opcional.  
<sup>c</sup> La doxiciclina más hidroxicloroquina (con monitorización de la concentración sérica de hidroxicloroquina) es significativamente superior a la doxiciclina.  
<sup>d</sup> Se han descrito diversos regímenes terapéuticos, incluidas las aminopenicilinas (ampicilina o amoxicilina, 12 g/24 h i.v.) o las cefalosporinas (ceftriaxona 2 g/24 h i.v.) combinadas con aminoglucósidos (gentamicina o netilmicina). Las dosis son las mismas que en la EI estreptocócica y enterocócica.  
<sup>e</sup> Las fluoroquinolonas nuevas (levofloxacino, moxifloxacino) son más potentes que el ciprofloxacino contra los patógenos intracelulares como *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. y *Chlamydia* spp.  
<sup>f</sup> El tratamiento de la EI de Whipple sigue siendo muy empírico. En caso de afección del sistema nervioso central, se debe añadir sulfadiazina 1,5 g/6 h oral a la doxiciclina. Un tratamiento alternativo es la ceftriaxona (2 g/24 h i.v.) durante 2-4 semanas o la penicilina G (2 millones U/4 h) y la estreptomina (1 g/24 h) i.v. durante 2-4 semanas seguidas de cotrimoxazol (800 mg/12 h) oral. El trimetoprim no es activo contra *T. whippelii*. Se han descrito tasas de éxito con el tratamiento a largo plazo (> 1 año).

### 1.8.7. Tratamiento de la endocarditis fúngica

Los hongos se observan con más frecuencia en la EVP, la EI de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y pacientes inmunodeficientes<sup>202</sup>. Predominan las infecciones por *Candida* y *Aspergillus* spp., el cual causa EI con hemocultivo negativo<sup>203,204</sup>. La mortalidad es muy alta (> 50%) y el tratamiento requiere la combinación de antifúngicos y sustitución valvular quirúrgica. El tratamiento antifúngico para la EI por *Candida* incluye la administración de anfotericina B liposomal (u otras formulaciones lipídicas) con o sin flucitosina o una equinocandina a dosis altas; para la EI por *Aspergillus*, el voriconazol es el fármaco de elección y se recomiendan la adición de una equinocandina o anfotericina. Está recomendado el tratamiento supresor a largo plazo con azoles orales (fluconazol para *Candida* y voriconazol para *Aspergillus*), algunas veces de por vida. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas del equipo multidisciplinario de endocarditis.

### 1.8.8. Tratamiento antibiótico empírico de la endocarditis infecciosa

En la tabla 14 se muestran las actuales recomendaciones para el tratamiento antibiótico empírico en paciente con EI sobre válvula nativa, y en su elección hay que tener en cuenta varias consideraciones:

1. Si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previamente.
2. Lugar de la infección (extrahospitalaria, EI nosocomial asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos o EI no nosocomial) y conocimiento de la epidemiología local, sobre todo en cuanto a la resistencia a los antibióticos y patógenos específicos con hemocultivo verdaderamente negativo.
3. La administración de cloxacilina/cefazolina se asocia a tasas de mortalidad más bajas que otros betalactámicos, como amoxicilina/ácido clavulánico o ampicilina/sulbactam<sup>205</sup>, y la vancomicina para el tratamiento empírico de la bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* sensible a la metilicina<sup>178</sup>.
4. Una vez identificado el patógeno (normalmente en menos de 48 h), el tratamiento antibiótico se debe adaptar al patrón de sensibilidad microbiana.

**Tabla 14. Tratamiento antibiótico empírico de la EI sobre válvula nativa**

Antibiótico	Dosis y vía	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Ampicilina con Cloxacilina	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	IIa	C
Gentamicina <sup>d</sup>	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis		
Vancomicina con Gentamicina <sup>d</sup>	30-60 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis	IIb	C
	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis		
<i>i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; PVE: endocarditis en válvula protésica.</i> <sup>a</sup> Si los hemocultivos iniciales son negativos y no hay respuesta clínica, considérese como etiología la EI de hemocultivo y la posibilidad de cirugía para el diagnóstico molecular y el tratamiento. En estos casos, se tiene que tener en cuenta ampliar el espectro antibiótico a patógenos con hemocultivos negativos (doxiciclina, quinolonas). <sup>b</sup> Clase de recomendación. <sup>c</sup> Nivel de evidencia. <sup>d</sup> Se debe monitorizar la función renal y las concentraciones séricas de gentamicina una vez a la semana. Cuando se administre en una única dosis diaria, las concentraciones séricas previas a la dosis tienen que ser < 1 mg/l y las posteriores a la dosis (pico; 1 h después de la inyección) tienen que ser ~10-12 mg/l			

### 1.9. Tratamiento de las complicaciones de la endocarditis infecciosa en la válvula nativa izquierda

El pronóstico de la EI sigue siendo grave, con cifras globales de mortalidad al año cercanas al 30%. Esto es consecuencia de los cambios epidemiológicos, pues en la actualidad nos enfrentamos a una enfermedad que afecta a población de edad avanzada, con mucha comorbilidad, producida por microorganismos de especial virulencia y, en ocasiones, con necesidad de tratamientos antibióticos complejos. Estos cambios explican que cada vez más casos de EI presente complicaciones que obligan a plantearse la cirugía. En series recientes, cerca del un 50% de los pacientes son sometidos a tratamiento quirúrgico durante la fase activa de la enfermedad<sup>49</sup>. Las razones para considerar una cirugía precoz en la fase activa (es decir, cuando el paciente todavía está en tratamiento antibiótico) son evitar la insuficiencia cardíaca (IC) progresiva y el daño estructural irreversible causado por la infección grave y prevenir la embolia sistémica<sup>49,206-208</sup>. Por otra parte, el tratamiento quirúrgico durante la fase activa de la enfermedad se asocia a un riesgo significativo. La cirugía está justificada en pacientes con características de alto riesgo que tengan pocas probabilidades de curarse con el tratamiento antibiótico y que no presenten comorbilidades o complicaciones que reduzcan drásticamente las perspectivas de recuperación. La edad por sí sola no es contraindicación para la cirugía<sup>209</sup>.

Parece bien establecido que, de establecerse una indicación quirúrgica, el pronóstico es mejor si ésta se realiza con precocidad, evitando las graves lesiones destructivas intracardíacas y la progresiva afectación sistémica<sup>210</sup>. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>53,211</sup> para el tratamiento quirúrgico no se basan en evidencias robustas, y además la EI es una enfermedad tan compleja que cada caso tiene que valorarse de forma individual<sup>208,212</sup>.

En cualquier situación, indicar cirugía en un paciente con EI es un reto terapéutico que ha de tener en cuenta muchas variables. Se trata siempre de decisiones difíciles, que deben basarse en el caso clínico concreto y en la experiencia del equipo quirúrgico. Es de suma importancia que el equipo médico responsable pueda valorar la probabilidad de intervenir a un paciente en el momento del diagnóstico de la enfermedad, teniendo en cuenta los resultados microbiológicos y ecocardiográficos, así como su estado general y su comorbilidad. De esta manera se optimiza el tratamiento médico previo y se decide el momento más adecuado para proceder a la intervención.

En algunos casos se tiene que realizar una cirugía de emergencia (en las primeras 24 horas) o de urgencia (en pocos días, menos de 7), independientemente de la duración del tratamiento antibiótico. En otros casos, la cirugía se puede posponer para permitir un tratamiento antibiótico de 1 o 2 semanas bajo estricta vigilancia clínica y ecocardiográfica antes de realizar el procedimiento quirúrgico electivo<sup>213,214</sup>.

Las tres indicaciones principales para la cirugía precoz en la EI son la IC, la infección incontrolada y la prevención de complicaciones embólicas. Sus indicaciones se encuentran resumidas en la tabla 15.



**Tabla 15. Indicaciones y momento de la cirugía en la endocarditis infecciosa izquierda**

Indicación de la cirugía	Momento <sup>a</sup>	Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
<b>1. Insuficiencia cardíaca</b>			
EVN con IC aguda grave, obstrucción o fístula que causa edema pulmonar refractario o shock cardiogénico	Emergencia	I	B
EVN con IC aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica	Urgente	I	B
<b>2. Infección incontrolada</b>			
Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación grande)	Urgente	I	B
Infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes	Urgente/Electiva	I	C
Hemocultivos persistentemente positivos pese a adecuado tratamiento antibiótico y control de focos metastásicos sépticos	Urgente	IIa	B
<b>3. Prevención de embolias</b>			
EVN con vegetaciones persistentes >10mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico	Urgente	I	B
EVN con vegetaciones >10mm asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia y riesgo operatorio bajo	Urgente	IIa	B
EVN con vegetaciones aisladas muy grandes (>30mm)	Urgente	IIa	B
EVN con vegetaciones aisladas grandes (>15mm) sin otra indicación para cirugía <sup>d</sup>	Urgente	IIb	C
EVN: endocarditis en válvula nativa; IC: insuficiencia cardíaca. <sup>a</sup> Cirugía de emergencia: cirugía que se lleva a cabo en las primeras 24 h; cirugía urgente: la que se lleva a cabo en pocos días; cirugía electiva: la que se lleva a cabo después de al menos 1-2 semanas de tratamiento antibiótico. <sup>b</sup> Clase de recomendación. <sup>c</sup> Nivel de evidencia. <sup>d</sup> Se prefiere cirugía cuando sea factible un procedimiento que preserve la válvula nativa.			

### 1.9.1. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) es la complicación más frecuente de la EI y representa la indicación más habitual para cirugía en este contexto clínico<sup>49</sup>. La IC se observa en casi dos tercios de los casos de endocarditis sobre válvula nativa (EVN) y es más frecuente cuando afecta a la válvula aórtica<sup>107,208,215</sup>, ya que la sobrecarga brusca de volumen en un ventrículo no dilatado provoca una elevación rápida de presiones diastólicas que conlleva a IC. La insuficiencia valvular en la EVN puede ocurrir como consecuencia de una rotura de cuerdas de la válvula mitral, rotura de valva (valva flotante), perforación de valva o interferencia de la vegetación con el cierre de la valva. Una situación especial es la infección de la valva mitral anterior como consecuencia del flujo regurgitante infectado de una EI aórtica<sup>216</sup>. El aneurisma resultante en el lado auricular de la valva mitral puede conducir a una perforación mitral<sup>217</sup>.

En el momento del diagnóstico de la enfermedad, en los pacientes con cardiopatías valvulares previas conocidas puede haber signos de IC atribuibles a una descompensación de la cardiopatía previa provocada por la fiebre, la taquicardia y la anemia que suelen acompañar a la endocarditis. Una vez corregida, la cirugía puede no ser necesaria en la fase activa de la

enfermedad. Por el contrario, cuando es secundaria a destrucción valvular, el cuadro clínico puede tener una presentación clínica más aguda, con disnea, edema pulmonar o shock cardiogénico<sup>213</sup>. Hasta dos tercios de los pacientes con EI e IC están en una clase funcional avanzada de la *New York Heart Association* (NYHA III o IV)<sup>218</sup>.

Además de los hallazgos clínicos, la ecocardiografía es esencial para la evaluación inicial y el seguimiento<sup>53</sup>. El péptido natriurético de tipo B tiene utilidad en el diagnóstico y monitorización de la IC<sup>219</sup>, y su elevación junto con las troponinas cardíacas se asocia a resultados adversos<sup>220,221</sup>.

### **1.9.1.1. Indicaciones y planificación de la cirugía**

De las decisiones sobre la identificación de los candidatos para cirugía y la planificación del momento de la cirugía debe encargarse preferiblemente todo el equipo multidisciplinario de endocarditis. La presencia de IC indica cirugía en la mayoría de los pacientes con EI y es la indicación principal para cirugía urgente<sup>214,222</sup>. La cirugía está indicada para pacientes con IC causada por insuficiencia aórtica o mitral grave, fístulas intracardiacas u obstrucción valvular por vegetaciones. La cirugía también está indicada para pacientes con insuficiencia aórtica o mitral aguda grave sin clínica de IC pero con signos ecocardiográficos de aumento de la presión telediastólica ventricular izquierda (cierre prematuro de la válvula mitral), elevación de la presión arterial izquierda o hipertensión pulmonar de moderada a grave.

La cirugía debe realizarse con carácter de emergencia, independientemente del estado de la infección, cuando los pacientes sufran edema pulmonar persistente o shock cardiogénico a pesar del tratamiento médico<sup>213</sup>. La cirugía debe realizarse con carácter urgente cuando la IC sea menos grave. También debe realizarse cirugía urgente a los pacientes con insuficiencia aórtica o mitral grave y grandes vegetaciones, incluso en ausencia de IC<sup>223</sup>.

Para los pacientes con insuficiencia valvular grave bien tolerada (NYHA I-II) y sin otras indicaciones quirúrgicas, puede ser una buena opción un manejo médico con antibióticos bajo estricta vigilancia clínica y ecocardiográfica, aunque también se recomienda la cirugía precoz para pacientes con bajo riesgo quirúrgico seleccionados. Se debe considerar la cirugía electiva dependiendo de la tolerancia de la lesión valvular, de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la ESC sobre el manejo de valvulopatías<sup>224</sup>.

### **1.9.2. Sepsis o infección incontrolada**

En la mayoría de los pacientes con EI la fiebre remite durante la primera semana de tratamiento antibiótico correcto. La persistencia del cuadro febril obliga a descartar una serie de posibilidades: que la infección esté producida por microorganismos que muy difícilmente podrán erradicarse tan solo con tratamiento médico, que el tratamiento antibiótico no sea el adecuado (incluyendo microorganismos resistentes a antimicrobianos), presencia de infección intracardíaca no controlada (abscesos, extensión perivalvular, fístulas), complicaciones embólicas o abscesos extracardíacos, etc.

La infección incontrolada es una de las complicaciones más temidas y la segunda causa de cirugía<sup>49</sup>. Se considera infección incontrolada cuando se produce una infección persistente y hay signos de infección localmente incontrolada. La infección por microorganismos resistentes o muy virulentos suele producir una infección incontrolada (hongos y levaduras, bacterias multirresistentes como *S. aureus* resistente a meticilina, *Coxiella burnetii*, etc.).

La definición de infección incontrolada es arbitraria, y consiste en la presencia de fiebre y hemocultivos positivos persistentes 7-10 días después del inicio del tratamiento antibiótico. La fiebre persistente es un problema observado con frecuencia. Su manejo incluye la sustitución de las vías intravenosas, repetir las determinaciones de laboratorio, hemocultivos, ecocardiograma y búsqueda del foco de infección cardíaco o extracardíaco.

#### **1.9.2.1. Extensión perivalvular**

La extensión perivalvular en la EI es la causa más frecuente de infección incontrolada y se asocia a mal pronóstico y alta probabilidad de cirugía. Las complicaciones perivalvulares incluyen la formación de abscesos, pseudoaneurismas y fístulas<sup>225</sup>, definidos en la tabla 16.

**Tabla 16. Definiciones anatómicas y ecocardiográficas de las complicaciones perivalvulares**

Hallazgo	Cirugía / necropsia	Ecocardiografía
Vegetación	Masa infectada adherida a una estructura endocárdica o material intracardiaco implantado	Masa intracardiaca oscilante o no oscilante en una válvula u otras estructuras endocárdicas o material intracardiaco implantado
Absceso	Cavidad perivalvular con necrosis y material purulento que no se comunica con la luz cardiovascular	Área perivalvular no homogénea y engrosada de aspecto ecodenso o luminoso
Seudoaneurisma	Cavidad perivalvular que se comunica con la luz cardiovascular	Espacio perivalvular pulsátil y libre de eco, con detección por Doppler color
Perforación	Interrupción de la continuidad tisular endocárdica	Interrupción de la continuidad tisular endocárdica atravesada por Doppler color
Fístula	Comunicación de dos cavidades adyacentes a través de una perforación	Comunicación por Doppler color de dos cavidades adyacentes a través de una perforación
Aneurisma valvular	Evaginación sacular de tejido valvular	Abultamiento sacular de tejido valvular

El absceso perivalvular es más habitual en la EI aórtica (un 10-40% en la EVN)<sup>226</sup>. En la EI mitral, los abscesos perivalvulares suelen localizarse posteriormente o lateralmente. En la EI aórtica, la extensión perivalvular ocurre más frecuentemente en la fibrosa intervalvular mitroaórtica. Los estudios ecocardiográficos seriados han demostrado que la formación de abscesos es un proceso dinámico, que empieza con el engrosamiento de la pared de la raíz aórtica y progresa hacia el desarrollo de una fístula<sup>227</sup>.

Los pseudoaneurismas y las fístulas son complicaciones graves de la EI y se asocian frecuentemente a daño valvular y perivalvular muy grave<sup>228</sup>. Se ha documentado una frecuencia de formación de fístulas en la EI del 1,6%, y *S. aureus* es el microorganismo más frecuentemente asociado (46%)<sup>229</sup>.

A pesar de las elevadas tasas de cirugía en esta población (87%), la mortalidad hospitalaria se mantiene alta (41%)<sup>229</sup>. Otras complicaciones por extensión de la infección son menos frecuentes, como defectos septales ventriculares, bloqueo auriculoventricular de tercer grado y síndrome coronario agudo<sup>230</sup>.

Se debe sospechar extensión perivalvular en casos de fiebre persistente de causa desconocida o bloqueo auriculoventricular de nueva aparición. Por lo tanto, se debe realizar electrocardiogramas frecuentes durante el tratamiento, sobre todo en la EI aórtica. La ETE, la TC multicorte y la PET/TC son especialmente útiles para el diagnóstico de complicaciones perivalvulares, mientras que la sensibilidad de la ETT es < 50% (véase el apartado 1.5.2.2). De

hecho, la extensión perivalvular se suele descubrir a partir de una ETE sistemática. No obstante, se puede pasar por alto la presencia de abscesos pequeños, incluso con la ETE, sobre todo los que tienen localización mitral cuando hay calcificación anular concomitante<sup>87</sup>.

### **1.9.2.2. Indicaciones y planificación de la cirugía**

Los resultados de la cirugía cuando la indicación quirúrgica es la infección incontrolada son peores que cuando la cirugía está indicada por otras razones<sup>222,231</sup>.

En algunos casos de EI, los antibióticos solos no son suficientes para eliminar la infección. La cirugía se ha indicado cuando hay fiebre y hemocultivos positivos persistentes durante varios días (7-10) a pesar de una pauta antibiótica adecuada y cuando se haya excluido los abscesos extracardiacos (esplénicos, vertebrales, cerebrales o renales) y otras causas de fiebre. No obstante, no está claro cuál es el mejor momento para la cirugía en esta difícil situación. Recientemente se ha demostrado que los hemocultivos positivos persistentes después de 48-72 h del inicio de los antibióticos son un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria<sup>232</sup>. Estos resultados indican que se debe considerar la cirugía cuando los hemocultivos sigan positivos después de 3 días de terapia antibiótica, después de excluir otras causas de hemocultivos positivos persistentes (régimen antibiótico adaptado).

Los signos de infección localmente incontrolada incluyen aumento del tamaño de las vegetaciones y formación de abscesos, pseudoaneurismas y fístulas. También suele haber fiebre persistente y se recomienda cirugía lo antes posible. En algunos casos raros, se puede tratar los abscesos pequeños o los pseudoaneurismas de manera conservadora con estrecho seguimiento clínico y ecocardiográfico, si no hay otras indicaciones quirúrgicas y la fiebre se controla fácilmente con antibióticos.

La cirugía está indicada en la EI fúngica<sup>158,233</sup>, casos de microorganismos multirresistentes (p. ej., *S. aureus* resistente a meticilina o enterococos resistentes a vancomicina) o infecciones raras causadas por bacterias Gram negativas. En la EVN por *S. aureus*, la cirugía está indicada cuando no se consiga una respuesta favorable y rápida a los antibióticos<sup>234,235</sup>.

### **1.9.3. Embolia sistémica: prevención y tratamiento**

Las embolias sistémicas ocurren en un 25-50% de los casos de EI, y una proporción no despreciable pueden ser clínicamente silentes, detectadas solo mediante técnicas de imagen. El cerebro y el bazo son las localizaciones más frecuentes de embolización en la EI izquierda.

Los accidentes cerebrovasculares son una complicación grave y se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad<sup>91</sup>. Las embolias son especialmente frecuentes en las EI por estafilococos, en las fúngicas y en las producidas por microorganismos del grupo HACEK. Pueden acontecer en cualquier momento de curso de la enfermedad, aunque son especialmente frecuentes antes de iniciar el tratamiento antibiótico o en las primeras semanas de éste<sup>236</sup>.

Las complicaciones embólicas pueden ser completamente silentes en un 20-50% de los pacientes con EI, sobre todo las que afectan a la circulación esplénica o cerebral, y pueden ser diagnosticadas mediante técnicas de imagen no invasivas. Por consiguiente, puede ser de utilidad la TC sistemática abdominal y cerebral. No obstante, el medio de contraste se tiene que utilizar con precaución en pacientes con deterioro renal o inestabilidad hemodinámica, debido al riesgo de empeoramiento de la función renal en combinación con la nefrotoxicidad antibiótica.

### **1.9.3.1. Predicción del riesgo de embolia**

La ecocardiografía desempeña un papel fundamental en el pronóstico de las complicaciones embólicas aunque la predicción sigue siendo difícil en cada caso individual. Diversos factores se asocian a mayor riesgo de embolia, como el tamaño y la movilidad de las vegetaciones, la localización de las vegetaciones en la válvula mitral, el aumento o disminución del tamaño de la vegetación durante el tratamiento antibiótico, ciertos microorganismos (*S. aureus*, *S. bovis*, *Candida* spp.), embolia previa, EI multivalvular y marcadores biológicos<sup>237-245</sup>. Entre estos últimos, el tamaño y la movilidad de las vegetaciones son los más importantes predictores independientes de un nuevo evento embólico. Los pacientes con vegetaciones > 10 mm de longitud tienen mayor riesgo de embolia, y este riesgo es todavía mayor en pacientes con vegetaciones más grandes (> 15 mm) y móviles, sobre todo en la EI estafilocócica que afecta a la válvula mitral. Un estudio reciente ha encontrado que el riesgo de complicaciones neurológicas es particularmente elevado en pacientes con vegetaciones muy grandes (> 30 mm longitud)<sup>246</sup>.

Cualesquiera que sean los factores de riesgo observados en un paciente individual, es importante recalcar que el riesgo de un episodio embólico nuevo alcanza su nivel más alto los primeros días después de iniciar el tratamiento antibiótico y se reduce rápidamente a partir de ese momento, sobre todo después de las 2 semanas, aunque sigue habiendo cierto riesgo que permanece indefinidamente mientras haya vegetaciones, sobre todo si son muy grandes. Por

ello, los beneficios de la cirugía para prevenir las complicaciones embólicas son mayores durante las primeras 2 semanas del tratamiento antibiótico, cuando el riesgo embólico alcanza su máximo.

### **1.9.3.2. Indicaciones y planificación de la cirugía**

Evitar las complicaciones embólicas es difícil, ya que la mayoría tiene lugar antes del ingreso. La mejor forma de reducir el riesgo de un episodio embólico es la instauración rápida de un tratamiento antibiótico adecuado. Aunque se la consideró una estrategia prometedora la adición de tratamiento antiplaquetario no redujo el riesgo de embolia en el único estudio clínico aleatorizado publicado<sup>247</sup>.

El papel exacto de la cirugía precoz en la prevención de las complicaciones embólicas todavía es controvertido. En el Euro Heart Survey, el tamaño de la vegetación fue una de las indicaciones quirúrgicas en el 54% de los pacientes con EVN. El valor de la cirugía precoz por una vegetación grande aislada es controvertido.

Por último, la decisión de operar precozmente para prevenir las complicaciones embólicas debe tener en cuenta la presencia de episodios embólicos previos, otras complicaciones de EI, el tamaño y la movilidad de las vegetaciones, la probabilidad de la cirugía conservadora y la duración del tratamiento antibiótico. Los beneficios generales de la cirugía deben contraponerse a los riesgos operatorios y hay que considerar el estado clínico del paciente y las comorbilidades. La cirugía que se realiza para prevenir las complicaciones embólicas tiene que llevarse a cabo muy precozmente, los primeros días tras el inicio del tratamiento antibiótico (cirugía urgente), ya que es el momento de mayor riesgo embólico.

### **1.9.4. Complicaciones neurológicas**

Se producen complicaciones neurológicas sintomáticas en un 15-30% de los pacientes y suelen ser consecuencia de embolizaciones desde las vegetaciones<sup>10,246,248</sup>. Las manifestaciones neurológicas tienen lugar antes o en el momento del diagnóstico de EI en la mayoría de los casos, aunque pueden ocurrir episodios nuevos o recurrentes más tardíamente en el curso de la EI. La presentación clínica es variable y puede incluir múltiples síntomas o signos en el mismo paciente, aunque predominan los signos focales, y los accidentes cerebrovasculares isquémicos son los que se diagnostican más frecuentemente. También se puede producir un accidente isquémico transitorio, hemorragia intracerebral o subaracnoidea, absceso cerebral, meningitis y encefalopatía tóxica, y hay evidencia firme de que un 35-60% de

los pacientes con EI sufren otros episodios embólicos cerebrales clínicamente silentes<sup>94,96,97,249</sup>. Las EI producidas por *S. aureus* y las vegetaciones de gran tamaño y movilidad se asocian frecuentemente a complicaciones neurológicas. El diagnóstico rápido y el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado son esenciales para prevenir una primera complicación neurológica o una recurrencia<sup>236</sup>.

En la tabla 17 se resume el manejo de las complicaciones neurológicas. En una proporción importante de los pacientes, el éxito del manejo de la EI requiere una estrategia combinada médica y quirúrgica. Después de un episodio neurológico, la indicación para cirugía cardíaca suele seguir vigente o incluso está reforzada, pero hay que sopesar el riesgo perioperatorio y el pronóstico posoperatorio. No obstante, el riesgo de deterioro neurológico posoperatorio es bajo después de una embolia cerebral silente o accidente isquémico transitorio y la cirugía está recomendada sin demora cuando persista una indicación<sup>91</sup>. Si se ha excluido una hemorragia cerebral por TC craneal y el daño neurológico no es grave (es decir, coma), la indicación para cirugía no debe retrasarse en casos de IC, infección incontrolada, absceso o riesgo embólico alto persistente, y puede llevarse a cabo con un riesgo neurológico bajo (3-6%) y una buena probabilidad de recuperación neurológica completa<sup>250</sup>. Por el contrario, cuando hay hemorragia intracraneal, el pronóstico neurológico es peor y, en general, la cirugía debe posponerse durante al menos 1 mes, aunque un estudio reciente ha documentado un riesgo relativamente bajo de deterioro neurológico en pacientes con EI que se sometían a cirugía en las primeras 2 semanas después de la hemorragia intracraneal<sup>251</sup>.

**Tabla 17. Manejo de las complicaciones neurológicas en la endocarditis infecciosa**

Recomendaciones	Clase	Nivel
Se recomienda cirugía cardíaca sin demora, cuando esté indicada, después de una embolia silente o un accidente isquémico transitorio	I	B
Se recomienda neurocirugía o tratamiento endovascular para aneurismas infecciosos intracraneales muy grandes, que estén aumentando de tamaño o se hayan roto	I	C
En general, se debe posponer la cirugía al menos 1 mes tras una hemorragia intracraneal	Ila	B
Después de un accidente cerebrovascular, se debe considerar sin demora la cirugía indicada para IC, infección incontrolada, absceso o riesgo embólico persistentemente elevado siempre que no haya coma y se haya excluido la presencia de hemorragia cerebral por TC craneal o RM	Ila	B
Se debe buscar la presencia de aneurismas infecciosos intracraneales en pacientes con EI y síntomas neurológicos. Se debe considerar la angiografía por TC o RM para el diagnóstico. Si las técnicas no invasivas son negativas y permanece la sospecha de aneurisma intracraneal, se debe considerar una angiografía convencional	Ila	B
EI: endocarditis infecciosa; IC: insuficiencia cardíaca; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada. <sup>a</sup> Clase de recomendación; <sup>b</sup> Nivel de evidencia.		



### **1.9.5. Aneurismas infecciosos**

Los aneurismas infecciosos (micóticos) se producen por la embolización arterial hacia el espacio intraluminal o los vasa vasorum o por la ulterior propagación de infección a través de los vasos de la íntima. Los aneurismas infecciosos son típicamente de pared fina y friable, por lo que tienen gran tendencia a roturas y hemorragias, lo que no depende de su tamaño. La localización intracraneal es la más habitual y, probablemente, la frecuencia documentada del 2-4% es una subestimación de su incidencia real, ya que algunos aneurismas infecciosos son clínicamente silentes, y con una presentación clínica muy variable, por lo que se debe realizar sistemáticamente pruebas de imagen para detectar aneurismas infecciosos intracraneales en todos los casos de EI con síntomas neurológicos<sup>252</sup>. Tanto la TC como la RM cerebrales son muy útiles, aunque la angiografía convencional sigue siendo la técnica de referencia<sup>253</sup>.

En el caso de aneurismas infecciosos intracraneales, su rotura se debe tratar inmediatamente con procedimiento quirúrgico o endovascular. Los aneurismas infecciosos sin rotura se tienen que someter a seguimiento por imagen cerebral seriada con tratamiento antibiótico. Si el tamaño del aneurisma disminuye o si se resuelve completamente, no suelen ser necesarias la cirugía o la intervención endovascular. No obstante, si el tamaño del aneurisma aumenta o permanece invariable, es probable que el paciente requiera intervención. Por otra parte, si el aneurisma infeccioso es voluminoso y sintomático, se recomienda neurocirugía o tratamiento endovascular<sup>254</sup>.

### **1.9.6. Complicaciones esplénicas**

Los infartos esplénicos son frecuentes y, muy a menudo, asintomáticos. Aunque los émbolos esplénicos son comunes, los abscesos esplénicos son raros. La fiebre persistente o recurrente y la bacteriemia apuntan al diagnóstico. Estos pacientes deben ser evaluados por TC, RM o ultrasonografía abdominales. El tratamiento consiste en regímenes antibióticos adecuados. Se puede considerar la esplenectomía en la rotura esplénica o los abscesos grandes que respondan mal a los antibióticos, y debe realizarse antes de la cirugía valvular, excepto cuando esta sea urgente.

### **1.9.7. Miocarditis y pericarditis**

La IC puede deberse a una miocarditis, que se asocia frecuentemente a la formación de abscesos o reacción inmunitaria. Las arritmias ventriculares pueden indicar afección miocárdica e implican mal pronóstico. La mejor forma de evaluar la afección miocárdica es mediante ETT o RM cardíaca.

La respuesta inflamatoria, IC, complicaciones perianulares o la propia infección pueden causar derrame pericárdico, que puede ser un signo de gravedad de la EI. En raras ocasiones la rotura de pseudoaneurismas o fístulas puede comunicarse con el pericardio, con consecuencias dramáticas y a menudo fatales. La pericarditis purulenta es rara y puede requerir drenaje quirúrgico

### **1.9.8. Alteraciones del ritmo y la conducción cardíacas**

Las alteraciones de la conducción son complicaciones infrecuentes de la EI. Según los datos de los registros, su frecuencia se encuentra entre el 1 y el 15% de los casos y su presencia se asocia a peor pronóstico y mayor mortalidad<sup>255</sup>.

Las alteraciones de la conducción (principalmente bloqueos auriculoventriculares de primero, segundo y tercer grado y, más raramente, bloqueos de rama) se deben a la propagación de la infección más allá del endocardio, desde las válvulas a las vías de conducción, y generalmente se asocian a complicaciones perivalvulares. El bloqueo auriculoventricular completo se asocia con más frecuencia a afección de las válvulas izquierdas. Esto se debe a la relación anatómica con el nódulo auriculoventricular, que está próximo a la cúspide aórtica no coronaria y la valva mitral anterior. La ocurrencia de anomalías de la conducción durante la monitorización electrocardiográfica de pacientes con EI puede alertar al médico sobre la existencia de complicaciones perivalvulares.

Se puede observar fibrilación auricular en pacientes con EI, que puede estar presente antes de la EI o aparecer como una complicación de esta. Se ha descrito que la fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes de edad avanzada y que se asocia a mal pronóstico. Más recientemente, en una serie de EI prospectiva de gran tamaño, la fibrilación auricular se asoció a un riesgo embólico aumentado, al igual que otros factores (edad, diabetes mellitus, episodio embólico previo, longitud de la vegetación e infección por *S. aureus*)<sup>256</sup>.

### **1.9.9. Complicaciones osteomusculares**

Los síntomas osteomusculares (artralgia, mialgia, dolor de espalda) son frecuentes en la EI. La artritis periférica ocurre en alrededor de un 14% de casos y la prevalencia de espondilodiscitis en pacientes con EI se encuentra en torno al 1,8-15%<sup>257</sup>. La osteomielitis vertebral piógena ocurre en un 4,6-19% de los pacientes con EI, con alta incidencia de bacteriemia estreptocócica y estafilocócica<sup>258</sup>, aunque La EI puede complicar o estar complicada por una osteomielitis piógena. La prevalencia de esta complicación en presencia de EI por *Streptococcus viridans*. Se debe realizar TC y, preferiblemente, RM de la columna vertebral y <sup>18</sup>F-FDG PET/TC de cuerpo entero<sup>259</sup> a los pacientes con EI que tengan dolor óseo o

de espalda. Por otra parte, se tiene que hacer ecocardiografía a los pacientes con un diagnóstico definitivo de espondilodiscitis/osteomielitis piógena y enfermedades cardiacas subyacentes que predispongan a EI.

### **1.9.10. Complicaciones renales**

La insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente de la EI y puede empeorar su pronóstico. El comienzo de disfunción renal se asocia independientemente a aumento del riesgo de muerte durante el ingreso y de episodios posoperatorios<sup>260-262</sup>.

La disfunción renal aguda tiene lugar en aproximadamente un 6-30% de los pacientes. Las causas suelen ser multifactoriales: a) glomerulonefritis vasculítica y por inmunocomplejos; b) infarto renal, fundamentalmente debido a émbolos sépticos que pueden ocurrir en cualquier momento de la enfermedad; c) deterioro hemodinámico en casos de IC o sepsis grave o después de cirugía cardiaca; d) toxicidad antibiótica (nefritis intersticial aguda), sobre todo relacionada con aminoglucósidos, vancomicina (toxicidad sinérgica con aminoglucósidos) e incluso dosis altas de penicilina, y e) nefrotoxicidad de los agentes de contraste usados en las pruebas de imagen<sup>263</sup>.

Puede ser necesaria la hemodiálisis para algunos pacientes con insuficiencia renal avanzada, que se asocia a alta mortalidad. La insuficiencia renal aguda de menor gravedad suele ser reversible. Para mitigar esta complicación, se deben ajustar las dosis de los antibióticos al aclaramiento de creatinina con monitorización precisa de la concentración sérica de aminoglucósidos y vancomicina. Siempre que sea posible, se debe evitar las pruebas de imagen con agentes de contraste nefrotóxicos en pacientes con deterioro hemodinámico o insuficiencia renal previa.

## **1.10. Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa: principios y método**

A la hora de valorar el tratamiento quirúrgico de la EI debemos tener en consideración algunas cuestiones como la valoración del riesgo quirúrgico, el manejo preoperatorio y perioperatorio, estrategia quirúrgica y posibles complicaciones postoperatorias.

### **1.10.1. Valoración del riesgo quirúrgico**

Aunque no se dispone de escalas de riesgo validadas para la evaluación del riesgo quirúrgico en pacientes con EI, se puede utilizar la puntuación EUROSCORE II<sup>264</sup>, aunque no se diseñó para evaluar pacientes con EI, sino pacientes que se intervenían de cirugía de derivación coronaria o valvulopatías. Sin embargo un estudio que combinaba la escala de

riesgo de la Society of Thoracic Surgeons<sup>265</sup> y un sistema específico para puntuar la EVN<sup>266</sup> predecía de forma más fiable la mortalidad postoperatoria después de la cirugía en la EI activa, aunque con un número de pacientes limitado.

Dado que no existe ninguna escala de riesgo ideal para evaluar el riesgo de estos pacientes, la evaluación preoperatoria del riesgo quirúrgico es de suma importancia, y la decisión debe estar consensuada por el equipo multidisciplinar de EI, y su aplicación basarse en el estado clínico del paciente, las comorbilidades y el riesgo operatorio individual.

### **1.10.2. Manejo preoperatorio y perioperatorio**

De acuerdo con la guía de la ESC sobre manejo de valvulopatías, la coronariografía está recomendada para varones mayores de 40 años, mujeres posmenopáusicas y pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular o historia de enfermedad coronaria. Las excepciones son los casos en que haya vegetaciones aórticas que puedan desprenderse durante la cateterización o cuando sea necesario realizar una cirugía de emergencia. En estas situaciones, la TC de alta resolución puede utilizarse para descartar enfermedad coronaria significativa en pacientes hemodinámicamente estables<sup>224</sup>.

La ETE intraoperatoria es muy útil para determinar el grado de infección y su localización exacta, guiar la cirugía, evaluar el resultado y asistir en el seguimiento posoperatorio temprano<sup>267</sup>.

### **1.10.3. Estrategia quirúrgica y técnicas**

Los dos objetivos principales de la cirugía son la eliminación completa de los tejidos infectados y la reconstrucción de la morfología cardiaca, incluida la reparación o sustitución de las válvulas afectadas.

Cuando la infección se encuentra confinada a las cúspides valvulares o las valvas, se puede utilizar cualquier método de reparación o sustitución valvular. Sin embargo, es preferible la reparación valvular siempre que sea posible, sobre todo si la EI afecta a las válvulas mitral o tricúspidea sin destrucción significativa. Las perforaciones en una única cúspide valvular o valva pueden repararse con un parche autólogo tratado con glutaraldehído o con un parche de pericardio bovino sin tratar. Las cuerdas rotas únicas o múltiples pueden sustituirse por cuerdas nuevas de politetrafluoroetileno. La destrucción mayor de una valva única o la presencia de un absceso no son necesariamente contraindicaciones para la reparación valvular. En estos casos, es fundamental la evaluación intraoperatoria de la valva después del desbridamiento para valorar si el tejido restante tiene calidad suficiente para

lograr una reparación duradera. La necesidad de un parche para conseguir una válvula competente, ya sea pericárdico, por autoinjerto tricuspídeo o parche mitral volteado, no se ha asociado a peores resultados en cuanto a recurrencia de la EI o insuficiencia mitral si se realiza por cirujanos experimentados. En casos más complejos con infección localmente incontrolada, la extirpación total del tejido infectado o necrótico debe ir seguida de la sustitución valvular y la reparación de los defectos asociados para asegurar la fijación valvular<sup>268-270</sup>.

Las prótesis mecánicas y biológicas tienen similar mortalidad operatoria, y se recomienda una estrategia individualizada adaptada a cada paciente y cada situación clínica. Se debe reducir al mínimo el uso de material extraño. Los abscesos pequeños pueden cerrarse directamente, pero las cavidades grandes deben drenarse hacia el pericardio o la circulación.

En la EI de válvula mitral, equipos experimentados pueden conseguir la reparación valvular exitosa en hasta un 80% de los pacientes, aunque estos resultados pueden ser peores en centros no especializados. Además, aunque la cirugía pueda aplazarse si el control de la infección por el tratamiento antibiótico es evidente y no hay IC, estudios recientes demuestran que la cirugía precoz se asocia a tasas de reparación de un 61-80% y a mejor supervivencia durante el ingreso y a largo plazo<sup>271</sup>. La insuficiencia mitral residual debe evaluarse por ETE intraoperatoria. Los defectos mitrales subanulares, anulares o supraanulares se reparan preferiblemente con pericardio autólogo o bovino, asegurando la válvula protésica firmemente a los anillos reconstruidos/reforzados si es necesario. La elección de la técnica depende de la extensión vertical de la lesión o defecto tisular<sup>272,273</sup>. Se ha propuesto usar aloinjertos mitrales y autoinjertos pulmonares (procedimiento de Ross II), pero su aplicación está limitada por la baja disponibilidad y la dificultad de la técnica quirúrgica, y los resultados no han sido coincidentes<sup>274,275</sup>.

En la EI aórtica, la técnica de elección es la sustitución valvular aórtica con una prótesis mecánica o biológica. Por su biocompatibilidad natural, se ha señalado que el uso de aloinjertos reduce el riesgo de infección persistente o recurrente, sobre todo en presencia de abscesos anulares. Es una opinión de expertos y una estrategia estándar en muchas instituciones inclinarse por el uso de aloinjertos en lugar de prótesis valvulares, sobre todo en presencia de abscesos en la raíz<sup>276-278</sup>. Sin embargo, las prótesis mecánicas y los xenoinjertos han producido resultados similares en cuanto a infección persistente o recurrente y supervivencia cuando se asocian a desbridamiento completo del absceso anular<sup>279</sup>.

#### 1.10.4. Complicaciones postoperatorias

El manejo posoperatorio de los pacientes debe seguir las recomendaciones normales que se aplican después de la cirugía valvular, pero también se debe tener en cuenta las especificidades de la EI. El seguimiento posoperatorio tiene que ser particularmente cuidadoso debido a la mortalidad hospitalaria de los pacientes operados de urgencia o emergencia por EI aguda, que varía desde un 10 a un 20% en la mayoría de las series, y el riesgo aumentado de complicaciones posquirúrgicas.

Entre las complicaciones más frecuentes, se encuentra la coagulopatía grave que requiere tratamiento con factores de coagulación, la reexploración del tórax debida a sangrado o hemorragia, la insuficiencia renal aguda que requiere hemodiálisis, los accidentes cerebrovasculares, el síndrome de bajo gasto cardiaco, la neumonía y el bloqueo auriculoventricular después de la resección radical de un absceso en la raíz aórtica con necesidad de implante de marcapasos<sup>280</sup>.

#### 1.11. Pronóstico de la endocarditis infecciosa

El riesgo actual de recurrencia entre los supervivientes de EI varía entre un 2 y un 6%, aunque hay que diferenciar entre dos tipos principales de recurrencia: la recaída (episodio repetido de EI causada por el mismo microorganismo) y la reinfección (causada por un microorganismo diferente). Aunque es variable, el tiempo entre los episodios suele ser más corto en la recaída que en la reinfección. En general, una recurrencia causada por la misma especie de microorganismo dentro de los primeros 6 meses después de la infección inicial se considera una recaída, mientras que los episodios más tardíos apuntan a una reinfección<sup>126</sup>. Los factores que se asocian a un aumento en la tasa de recaída son:

- ✓ Tratamiento antibiótico inadecuado (fármaco, duración, dosis).
- ✓ Microorganismos resistentes (*Brucella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, hongos).
- ✓ Infección polimicrobiana en un UDVP.
- ✓ Tratamiento antimicrobiano empírico para EI con hemocultivo negativo.
- ✓ Extensión perianular.
- ✓ Focos de reinfección metastásicos persistentes (abscesos).
- ✓ Resistencia a regímenes antibióticos convencionales.
- ✓ Cultivos valvulares positivos.
- ✓ Persistencia de fiebre el séptimo día del postoperatorio.
- ✓ Diálisis crónica.

En una serie de gran tamaño de EVN tratada quirúrgicamente (358 casos), el 21% presentó destrucción paravalvular y el 78,9% estaba libre de recurrencias de EVP a los 15 años<sup>281</sup>.

### **1.11.1. Pronóstico a corto plazo**

Después de concluir el tratamiento, las recomendaciones para la cirugía siguen las pautas de las guías convencionales<sup>224</sup>. Como consecuencia del aumento de la tasa quirúrgica durante la fase de infección, la necesidad de cirugía valvular tardía es baja y oscila entre el 3 y el 8%<sup>282,283</sup>.

Los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas de la EI después del alta. Tienen que saber que puede producirse una recurrencia de EI y que la nueva aparición de fiebre, escalofríos u otros signos de infección exige una evaluación inmediata que incluya hemocultivo antes del uso empírico de antibióticos. Se debe realizar una evaluación clínica inicial y una ETE basal al terminar el tratamiento antimicrobiano para vigilar la aparición de IC secundaria y repetirlas seriadamente, sobre todo durante el primer año de seguimiento.

Se debe realizar un seguimiento clínico y ecocardiográfico regular durante el primer año después de acabar el tratamiento. También se recomienda también tomar muestras de sangre (recuento leucocitario, PCR, etc.) y realizar sistemáticamente hemocultivos en la visita inicial y cualquier otro momento cuando haya sospecha clínica<sup>53</sup>. Es obligatorio mantener una buena salud bucal con visitas profilácticas al dentista, así como recibir consejo sobre la correcta higiene cutánea, incluidos tatuajes y piercings.

### **1.11.2. Pronóstico a largo plazo**

En las series recientes, las tasas brutas de supervivencia a largo plazo después de concluir el tratamiento se encuentran en un 80-90% a 1 año, un 70-80% a los 2 años y un 60-70% a los 5 años<sup>282,283</sup>. Los principales predictores de la mortalidad a largo plazo son la edad avanzada, las comorbilidades, las recurrencias y la IC, sobre todo cuando no se puede realizar cirugía cardíaca<sup>284,285</sup>. Comparados con la población general apareada por edad y sexo, los pacientes que sobreviven a un primer episodio de EI tienen una supervivencia significativamente peor. Este aumento de mortalidad es particularmente alto en los primeros años después del alta y puede explicarse por la aparición de complicaciones tardías como IC, riesgo aumentado de recurrencias y mayor vulnerabilidad del paciente<sup>286</sup>.

## 2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## **2.1. Hipótesis**

La endocarditis infecciosa sobre válvula nativa es una enfermedad que está sufriendo un cambio epidemiológico desde inicios del siglo XXI, afectando con mayor frecuencia a pacientes que no presentan una cardiopatía predisponente. Este grupo de pacientes presenta unas características clínicas y pronósticas que pueden diferir del prototipo de paciente en el que, en el seno de un síndrome febril, una bacteriemia u otro tipo de presentación clínica, se sospecha la presencia de una endocarditis infecciosa.

Por ello, en este trabajo nos planteamos como hipótesis conocer las características diferenciales de este tipo de pacientes para así poder sentar las bases de una sospecha diagnóstica precoz, base fundamental para el correcto tratamiento de esta grave patología.

## **2.2. Objetivos principales**

- Analizar los cambios que se han producido en la epidemiología de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo en función de la presencia de cardiopatía predisponente.
- Analizar los cambios que se han producido en la edad media de los pacientes que sufren un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo, en pacientes con y sin cardiopatía predisponente.
- Analizar la epidemiología, características clínicas y pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes que sufren un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo en función de la presencia de cardiopatía predisponente.
- Describir las diferentes actitudes de los profesionales sanitarios en nuestro medio acerca de la prescripción de profilaxis antibiótica para endocarditis infecciosa.

## **2.3. Objetivos secundarios**

- Analizar las diferencias en las características clínicas, microbiológicas y pronósticas que presentan los pacientes que sufren un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo en función de la presencia o ausencia de cardiopatía predisponente.
- Analizar la evolución que han sufrido las características clínicas, microbiológicas y pronósticas a corto y largo plazo que presentan los pacientes que sufren un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo en ausencia de cardiopatía.

---

## Hipótesis y objetivos

- Describir los factores predictores de eventos en pacientes que sufren un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo, tanto en la serie global como en los pacientes sin cardiopatía predisponente.
- Describir factores predictores asociados a sufrir un episodio de endocarditis infecciosa en pacientes sin cardiopatía predisponente.
- Analizar las diferencias existentes en las características clínicas, microbiológicas y pronósticas a corto y largo plazo de los pacientes que sufren un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo en función de la edad que presentan en el momento del diagnóstico.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS



### **3.1. Diseño y población de estudio**

Este trabajo ha sido realizado en el Hospital Reina Sofía de Córdoba (Servicio Andaluz de Salud), centro de referencia para Endocarditis Infecciosa y Cirugía Cardíaca para las provincias de Córdoba y Jaén (población de referencia 1.439.860 habitantes a 1 de Enero de 2016).

El centro cuenta con “Endocarditis Team” compuesto por Cardiología, Ecocardiografía, Microbiología, Especialistas en Enfermedades infecciosas y Cirugía Cardíaca, con una amplia experiencia en el tratamiento de esta patología.

Para la consecución de los objetivos principales 1, 2 y 3 se analizó de forma retrospectiva una serie de casos consecutivos de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo (mitral, aórtica o mitro-aórtica) recogidos de forma prospectiva en una base de datos desde el 1 de Enero 1987 hasta el 31 de Diciembre 2014, ambos inclusive. Se utilizaron los criterios diagnósticos vigentes en cada momento: criterios de Von Reyn hasta 1994<sup>82</sup>, los criterios de Duke hasta 2002<sup>83</sup> y los criterios de Duke modificados<sup>84</sup> desde entonces hasta el final del estudio.

Para la consecución del objetivo principal 4 se realizó una encuesta on-line en el área hospitalaria del Hospital Reina Sofía de Córdoba, a través de un cuestionario que incluyó 16 preguntas.

#### **3.1.1. Objetivos principales 1, 2 y 3. Base de datos de pacientes con endocarditis infecciosa.**

##### **3.1.1.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes con un episodio de endocarditis infecciosa clasificada como definitiva según los criterios diagnósticos vigentes (ya fuesen clínicos o de confirmación histológica o microbiológica).
- Pacientes con un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo: mitral, aórtica o afectación mitro-aórtica.

##### **3.1.1.2. Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión están basados en las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas especiales de aquellos grupos de pacientes que fueron excluidos del análisis.

- Pacientes con episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado derecho.

---

## Material y métodos

- Pacientes con un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula protésica o con material protésico (por ejemplo tras anuloplastia mitral), ya sean del lado izquierdo o derecho.
- Pacientes con episodio de endocarditis infecciosa portadores de dispositivos de cierre percutáneo.
- Pacientes con episodio de endocarditis infecciosa asociada o portadores de dispositivos intracardíacos (marcapasos, desfibrilador automático implantable).
- Pacientes con un episodio de endocarditis infecciosa con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral.

### **3.1.1.3. Protocolo de estudio**

Todos los pacientes fueron evaluados mediante la realización de un estudio protocolizado que incluía:

Historia clínica y exploración física: se realizaba una historia clínica y una exploración física exhaustivas.

- Edad.
- Sexo.
- Fecha del diagnóstico.
- Hospital de referencia: si el paciente proviene trasladado desde otro centro donde se ha realizado el diagnóstico o ha ingresado directamente en el centro de referencia.
- Antecedentes de endocarditis infecciosa previa.
- Fuente de entrada más probable para la infección:
  - ✓ Dental: se incluían en esta categoría aquellos pacientes que presentan una mala salud dental (boca séptica) o que presentaran un antecedente reciente (últimos 6 meses) de procedimiento dental (extracciones, perforación mucosa o cirugía de la región periapical).
  - ✓ Vascular: pacientes con antecedentes o portadores de catéter intravascular de forma prolongada (catéter hemodiálisis, reservorios de medicación como Port-a-Cath®).
  - ✓ Respiratoria: pacientes con antecedentes de un proceso infeccioso respiratorio grave (por ejemplo neumonía) o enfermedades pulmonares crónicas debilitantes.
  - ✓ Digestiva: pacientes con antecedentes de un proceso infeccioso digestivo grave o con enfermedad digestiva crónica debilitante.

- ✓ Genitourinaria: pacientes con antecedentes de proceso infeccioso genitourinario grave, portadores de sonda vesical permanente o catéter doble J.
- ✓ Otras fuentes: pacientes con procesos infecciosos graves o potencialmente infecciosos en aparatos osteomuscular, dermatológico, neurológico, etc.
- ✓ Desconocida: cuando no se ha podido establecer una puerta de entrada plausible.
- Factores de riesgo cardiológicos para la infección:
  - ✓ Cardiopatía valvular reumática: se consideró enfermedad valvular reumática la presencia de historia clínica de cardiopatía reumática crónica y la presencia de signos ecocardiográficos como la fusión comisural, la calcificación y el engrosamiento de los velos, o el engrosamiento, el acortamiento y la fusión de cuerdas tendinosas en el caso de la válvula mitral.
  - ✓ Cardiopatía valvular degenerativa: para la enfermedad valvular degenerativa se tuvo en cuenta la ausencia de historia de enfermedad reumática, el engrosamiento y la calcificación de los velos aórticos, la ausencia de fusión comisural, la calcificación de la continuidad mitroaórtica y la calcificación del anillo mitral posterior, con velos mitrales delgados y sin fusión comisural.
  - ✓ Cardiopatía congénita: pacientes con historia de cardiopatía congénita de cualquier tipo (defectos septo interauricular o interventricular, anomalía congénita de las válvulas auriculoventriculares, pulmonar o aórtica, ductus arterioso persistente, coartación aórtica, válvula aórtica bicúspide, prolapso valvular mitral, etc).
  - ✓ Ausencia de cardiopatía predisponente: se consideró ausencia de enfermedad valvular predisponente la ausencia de los hallazgos descritos anteriormente para valvulopatía reumática, degenerativa o congénita), y la ausencia de fusión comisural o alteraciones en velos y cuerdas tendinosas de la anatomía valvular no afectadas por la infección.
- Factores de riesgo para la infección: situaciones predisponentes descritas en la literatura como factor de riesgo para padecer un episodio de endocarditis infecciosa:
  - ✓ Pacientes con antecedente reciente (últimos 6 meses) o portadores de catéter intravascular en el momento del diagnóstico.
  - ✓ Insuficiencia renal crónica: definido como aquellos pacientes con daño renal (alteraciones patológicas o marcadores de daño como proteinuria/albuminuria persistente o alteraciones de las pruebas de imagen) con filtrado glomerular disminuido: estadios 3 (30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ó 4 (15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>286</sup>.
  - ✓ Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.



---

## Material y métodos

- ✓ Pacientes con antecedentes o proceso oncológico maligno en curso, ya sean tumores de órgano sólido o tumores hematológicos.
- ✓ Pacientes inmunodeprimidos: pacientes sometidos a tratamiento corticoideo o con tratamiento con agentes inmunosupresores.
- ✓ Pacientes con patología digestiva predisponente: hepatopatía crónica de cualquier causa, cirrosis hepática o patología gastrointestinal con alto riesgo de traslocación bacteriana (enfermedad inflamatoria intestinal).
- Endocarditis infecciosa relacionada con atención sanitaria: revisión sistemática de la historia clínica en la que sólo se incluyeron aquellos casos en los que se constató los antecedentes descritos a continuación:
  - ✓ Endocarditis infecciosa nosocomial: aquellos casos en los que la sintomatología comenzó tras 48 h desde que se inició un ingreso hospitalario o bien durante los 6 primeros meses tras el alta.
  - ✓ Endocarditis infecciosa nosohusial: pacientes que presentaban el antecedente de manipulaciones invasivas diagnósticas o terapéuticas durante los 6 meses previos al inicio de la sintomatología.
  - ✓ Endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad: pacientes que no presentaban ninguno de los antecedentes descritos previamente.

Exploraciones complementarias: se realizaron sistemáticamente en todos los pacientes cuando estuvieron disponibles:

- Radiografía postero-anterior y lateral de tórax.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones
- Análítica completa con hematimetría, velocidad de sedimentación globular, análisis de coagulación, bioquímica completa (glucemia, urea, creatinina, índice de filtrado glomerular, iones en sangre, determinación de transaminasas, fosfatasa alcalina, glutamil transpeptidasa o GGT, bilirrubina (total, directa e indirecta), proteinograma (incluyendo determinación de proteínas totales, albúmina, y cuantificación de picos anómalos si existían), marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina), marcadores de estrés miocárdico (péptido natriurético tipo B).

Estudio microbiológico:

- Hemocultivos:
  - ✓ Metodología: al ingreso del paciente, antes del comienzo del tratamiento antibiótico, se procedía a la extracción de 3 muestras de sangre venosa, con un

intervalo de tiempo de al menos 30 minutos y en zonas de punción diferentes. En cada toma se extraían 15-20 ml de sangre, repartiendo el volumen de muestra en dos viales (8-10 ml) para cultivo en aerobiosis y anaerobiosis, respectivamente. Los viales se cultivaban en una cámara a 37°C (Bacter 9240® de Becton Dickinson). Si el cultivo del vial continuaba siendo negativo al 6º día se descartaba la muestra. Si durante este tiempo se detectaba crecimiento bacteriano, se tomaba una pequeña muestra que se sembraba en placas. Las placas utilizadas eran: 2 placas de agar sangre, 1 placa de agar chocolate, una placa con medio de Saboureaud y una placa con medio de McConkey. Las placas se incubaban en aerobiosis, anaerobiosis y en una atmósfera con 5-10% de CO<sub>2</sub>. El medio de McConkey se empleaba para aislar gram negativos (enterobacterias). El medio de Saboureaud se usaba para hongos, debiendo proceder a la “lectura” de la placa a las 48 horas y al 6º día. El medio de agar sangre y agar chocolate se mantenían 24-48 horas. En el caso de que hubiera crecimiento de algún germen, se procedía a su identificación y a la realización de su antibiograma mediante un sistema automático (Autoscan®, de Bacter).

- ✓ Resultado positivo: se considero como hemocultivos positivos si:
  - a. Crecimiento de un microorganismo causal habitual como agente productor de EI, en al menos dos hemocultivos realizados sobre muestras de sangre separadas en el tiempo, del tipo de *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus (bovis)*, bacilos gram negativos del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.), *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus* spp. adquirido en la comunidad en ausencia de foco primario.
  - b. Crecimiento de un microorganismo compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos en:
    - i. Al menos dos hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 horas o
    - ii. En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 hora entre la primera y la última muestra).
- Serología: se realizaron estudios serológicos para el diagnóstico de:
  - ✓ *Brucella*: para el diagnóstico de Brucellosis la prueba utilizada como screening fue el Rosa de Bengala. A las muestras positivas se las sometía a aglutinación mediante inmunofluorescencia indirecta. Las diluciones se realizaban en placas de

---

## Material y métodos

microtiter utilizando 3 diluciones por suero: 1/64, 1/128 y 1/256. Para detectar IgG se utilizó conjugado GAM de Pasteur. Para la detección de IgM se utilizó conjugado Fluoline M de BioMerieux. Cuando el screening era positivo se realizaban las titulaciones usando reactivos de Pasteur.

- ✓ *Coxiella*: se utilizaban las técnicas de fijación de complemento y posteriormente de inmunofluorescencia indirecta para la determinación de IgG. Como antígeno se utilizó la cepa Nine Mile fase I y fase II. Un título de anticuerpos contra antígenos de fase I mayor o igual que el título de anticuerpos contra antígenos de fase II indicaba infección crónica. Los títulos de IgG contra antígenos de fase II mayores de 1:800 se consideraron positivos para infección activa.

Estudio ecocardiográfico: se realizó a todos los pacientes con sospecha clínica de endocarditis infecciosa un estudio ecocardiográfico sistemático con:

- Ecocardiograma transtorácico: a todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico desde el inicio del estudio. En este estudio se realizaba un análisis por parte de tres expertos en ecocardiografía analizando las imágenes para determinar la etiología de la enfermedad valvular subyacente, , en todos los casos y de forma independiente. Se utilizaron también los hallazgos quirúrgicos para determinar en cada caso si existía condición predisponente previa.
- Ecocardiograma transesofágico: se realizó un ecocardiograma transesofágico desde el año 1990 a todos los pacientes cuya situación clínica lo permitía.
- Estudio ecocardiográfico seriado: se realizaron ecocardiogramas seriados cada 7-10 días a todos los pacientes con un curso clínico favorable. Aquellos pacientes que presentaran una evolución desfavorable fueron sometidos precozmente a un nuevo estudio en busca de posibles complicaciones intracardíacas (extensión perivalvular, nueva insuficiencia valvular, etc.).

Tratamiento antibiótico: todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico desde el inicio de la sintomatología y tras la extracción de hemocultivos. Se trataron de forma empírica aquellos casos con hemocultivos negativos hasta su crecimiento, y posteriormente se cambió la pauta antibiótica según el antibiograma. Los antimicrobianos se escogieron en cada caso según las recomendaciones vigentes (apartado 1.8) en cada momento para el tipo de microorganismo causal, y siempre de acuerdo a la opinión de un médico especialista en enfermedades infecciosas.

Tratamiento quirúrgico: se sometieron a una intervención quirúrgica a aquellos pacientes que presentaron una complicación y tenían indicación para intervenir según las recomendaciones vigentes en cada momento del estudio (apartados 1.9 y 1.10). Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la EI no han variado sustancialmente durante el período del estudio.

- Momento de la cirugía:
  - ✓ Cirugía urgente: aquella que se practicó durante la fase aguda de la enfermedad (primeros 10 días desde el inicio del tratamiento antibiótico). Se indicó en aquellos pacientes que presentaban una alta probabilidad de muerte o complicaciones irreversibles a pesar de tratamiento antibiótico.
  - ✓ Cirugía electiva: aquella que se practicó durante la fase estable de la enfermedad (a partir 10 días desde el inicio del tratamiento antibiótico). Se indicó en aquellos pacientes que presentaban indicación quirúrgica según las recomendaciones para pacientes con valvulopatías.
  - ✓ Cirugía tardía: aquellos pacientes en los que se indicó cirugía tras el alta hospitalaria, habiendo superado la fase aguda de la enfermedad.
- Complicaciones e indicación quirúrgica: definiciones.
  - ✓ Insuficiencia cardíaca: se indicó cirugía urgente ante la presencia de shock cardiogénico, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca NYHA clase funcional III-IV que no responde a tratamiento médico o a medidas de soporte en planta de hospitalización, o que precisan de dosis elevadas de medicación intravenosa para permanecer oligosintomáticos. Se incluyeron en este grupo aquellos con disfunción valvular severa que presentaran signos ecocardiográficos de elevación de presiones de llenado. Se indicó cirugía electiva a aquellos pacientes que tras tratamiento antibiótico presentaban criterios para la indicación quirúrgica en función de las recomendaciones para pacientes con valvulopatías.
  - ✓ Infección no controlada: se indicó cirugía urgente ante la presencia de fiebre y hemocultivos positivos persistentes 7-10 días después del inicio del tratamiento antibiótico, o realización de ecocardiograma en el que se identifican complicaciones perivalvulares graves (absceso, pseudoaneurisma, fístulas).
  - ✓ Embolismo: se indicó cirugía urgente ante la presencia de una complicación embólica en pacientes con vegetaciones grandes (>10 mm) o como prevención en pacientes con vegetaciones muy grandes (>15mm), o cuando ésta produce obstrucción y malfuncionamiento valvular.

---

## Material y métodos

- ✓ Complicaciones en el sistema nervioso central: cuando se presenta una complicación como un accidente cerebrovascular agudo, isquémico o hemorrágico.
- ✓ Insuficiencia renal aguda: empeoramiento de la función renal por debajo de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, sin otra causa justificable.
- ✓ Absceso intracardíaco: Cavity perivalvular con necrosis y material purulento que no se comunica con la luz cardiovascular.
- ✓ Aneurisma micótico: dilatación focal y persistente de una arteria, de causa infecciosa.
- ✓ Microorganismo causal: se indicó cirugía urgente o electiva en base al microorganismo causal (por su especial virulencia y baja probabilidad de curación solo con tratamiento médico) en aquellos casos de EI por hongos, *Brucella* spp. y *Coxiella* spp.
- ✓ Cardiopatía: cuando se indica la cirugía en base a la cardiopatía que presenta previamente el paciente.

Seguimiento: se realizó un seguimiento prospectivo a todos los pacientes que sobrevivieron al episodio agudo. Se realizaron hemocultivos previos al alta, al mes y a los dos meses de la misma, así como una revisión rutinaria con periodicidad variable según el estado clínico del paciente. Fueron derivados a cirugía cardíaca según las recomendaciones vigentes para pacientes con valvulopatías. Definiciones:

- Mortalidad total: cualquier tipo de mortalidad, ya sea durante el ingreso por el episodio agudo de endocarditis, o durante el seguimiento.
- Mortalidad hospitalaria: la que se produce durante el ingreso hospitalario por endocarditis infecciosa.
- Mortalidad tardía: la que tiene lugar durante el seguimiento una vez resuelto el episodio de endocarditis infecciosa.
- Cirugía tardía: cirugía que se lleva a cabo durante el seguimiento, tras el alta hospitalaria una vez resuelto el episodio de endocarditis infecciosa.

### **3.1.1.4. Variables estudiadas**

En la tabla 18 se muestran las variables incluidas en el estudio y su tipo.

Tabla 18. Variables incluidas en el análisis

Variable estudiada	Tipo de variable	Categorías de la variable
Edad (años)	Cuantitativa continua	
Remitido desde otro centro	Cualitativa dicotómica	Si/No
Sexo	Cualitativa dicotómica	Masculino / Femenino
Hospital ingreso	Cualitativa dicotómica	HURS / hospital comarcal
Año de diagnóstico	Cuantitativa discreta	
Puerta de entrada	Cualitativa policotómica	Dental Respiratoria Digestiva Genitourinaria Vascular Desconocida
Cardiopatía (FR cardiológicos)	Cualitativa dicotómica	Reumática Degenerativa Congénita Ausencia
Comorbilidad (FR no cardiológico)	Cualitativa policotómica	Catéter intravascular Insuficiencia renal Enfermedad digestiva Inmunodeprimidos Neoplasias Diabetes Mellitus Sondaje vesical permanente
Endocarditis relacionada con atención sanitaria	Cualitativa policotómica	Nosocomial Nosohusial No
Localización de la infección	Cualitativa dicotómica	Mitral / aórtica
Detección vegetaciones por ecocardiograma	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Vegetaciones en ecocardiograma transtorácico	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Vegetaciones en ecocardiograma transesofágico	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Diámetro de las vegetaciones (mm)	Cuantitativa continua	
Microorganismo responsable	Cualitativa policotómica	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus CN</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Coxiella burnetii</i> Otros microorganismos Hemocultivos negativos
Desarrollo complicaciones	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Insuficiencia cardíaca	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Infección no controlada	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Embolismo	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Complicaciones SNC	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Insuficiencia renal aguda	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Absceso intracardíaco	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Aneurisma micótico	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Cirugía fase activa	Cualitativa policotómica	Urgente Electiva No cirugía

Tabla 18. Continuación		
Motivo indicación quirúrgica	Cualitativa policotómica	Insuficiencia cardíaca Infección no controlada Embolismo Cardiopatía Microorganismo Otros
Mortalidad hospitalaria	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Mortalidad tardía	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Mortalidad total	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Tiempo de seguimiento (meses)	Cuantitativa continua	
Cirugía tardía	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Tiempo hasta cirugía tardía (meses)	Cuantitativa continua	
Muerte o cirugía tardía	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Tiempo hasta el primer evento (muerte o cirugía tardía)	Cuantitativa continua	

### 3.1.1.5. Análisis estadístico

#### 3.1.1.5.1. Comparación de medias y proporciones

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Se comprobó la distribución normal de la variable en estudio (test de Kolmogorov-Smirnov), y se utilizaron para compararlas los test indicados: t de Student para dos muestras independientes o ANOVA de un factor para k muestras independientes en las variables con distribución normal; U de Mann-Whitney para dos muestras independientes o test Kruskal-Wallis para k muestras independientes, en variables de distribución no normal.

Las variables cualitativas se expresan como número (porcentaje). Utilizamos el test Chi-cuadrado, o el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas eran menores a 5.

#### 3.1.1.5.2. Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia y de la probabilidad libre de eventos se ha realizado mediante las estimaciones de Kaplan-Meier. El método para la comparación de proporciones de supervivencia se realizó mediante la prueba de Mantell-Cox (test log-rank).

#### 3.1.1.5.3. Análisis de predictores de eventos

Se analizaron las variables clínicas, factores de riesgo cardiológicos, factores de riesgo no cardiológicos, factores microbiológicos y el desarrollo de complicaciones clínicas para la predicción de eventos: cirugía en la fase activa, mortalidad hospitalaria, mortalidad total, mortalidad tardía, cirugía tardía y la combinación de muerte o cirugía tardía.

Los factores predictores de eventos cirugía en la fase activa y mortalidad hospitalaria se realizaron mediante análisis de regresión logística múltiple. Inicialmente se realizaba un

análisis univariante, y se incluyeron en el análisis multivariante aquellas variables que alcanzaban una significación estadística  $< 0,05$ , y aquellas que se consideraron que presentaban una significación clínica.

Los factores predictores de eventos en el seguimiento mortalidad total, cirugía tardía, mortalidad tardía o la combinación de muerte o cirugía tardía se analizaron mediante regresión de Cox. Inicialmente se realizaba un análisis univariante, y se incluyeron en el análisis multivariante aquellas variables que alcanzaban una significación estadística  $< 0,05$ , y aquellas que se consideraron que presentaban una significación clínica.

### **3.1.2. Objetivo principal 4. Encuesta poblacional a los profesionales implicados en la prescripción de profilaxis antibiótica para endocarditis infecciosa**

La encuesta se realizó entre Noviembre y Diciembre de 2015 en el área hospitalaria del Hospital Reina Sofía de Córdoba. En el formulario de la encuesta se incluyeron 16 preguntas relacionadas con las características de los profesionales sanitarios, conceptos generales sobre la endocarditis infecciosa y recomendaciones sobre su profilaxis (tabla 19).



**Tabla 19. Encuesta realizada sobre la profilaxis de la endocarditis infecciosa**

Cuestiones y variables incluidas	Categorías de la variable
Especialidad	Cardiología Odontología / Estomatología Atención primaria
Edad en años	Menos de 30 años Entre 30 y 45 años Entre 45 y 60 años Más de 65 años
Sexo	Masculino Femenino
Años de ejercicio profesional	Menos de 10 años Entre 10 y 20 años Entre 21 y 30 años Más de 30 años
¿Cuántos casos de EI cree que se dan por año en Córdoba?	Menos de 10 casos Entre 20 y 25 casos Entre 50 y 100 casos Más de 100 casos
¿Cuál cree que fue la mortalidad en la fase aguda de la endocarditis infecciosa en la actualidad?	Menos del 1% 5-10% 20-30% Mayor del 50%
¿Cree que la profilaxis de la EI es efectiva?	Sí No No lo sé, no hay datos suficientes para afirmarlo o negarlo
¿Usted realiza profilaxis antibiótica de EI en su práctica clínica?	Sí No
¿Cuál de las recomendaciones sigue para la realización de profilaxis de EI en manipulaciones bucodentales?	Las guías Norteamericanas American Heart Association 2007 Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 Las guías NICE inglesas de 2008 Las de las sociedades científicas odontológicas Ninguna en particular; me baso en mis conocimientos y experiencia
Cuando un paciente que usted considera que tiene riesgo de desarrollar EI acude a consulta odontológica, señale en que procedimientos indica/realiza profilaxis	Cirugía oral o gingival: si / no Implantes dentales: si / no Limpiezas dentales: si / no Anestesia local: si / no Extracción de piezas dentales: si / no Eliminación de suturas: si / no Toma de impresiones para prótesis fijas o sobre implantes: si / no Toma de impresiones para prótesis removible: si / no Colocación/ajuste de prótesis removible: si / no Colocación/ajuste de prótesis fija: si / no Colocación de brackets/ortodoncia: si / no Endodoncias: si / no Obturaciones (empastes): si / no Radiografías intraorales: si / no

TABLA 19. Continuación	
Cuando un paciente que tiene una enfermedad cardíaca acude a consulta odontológica en la que se va a realizar un procedimiento que usted considera que tiene riesgo de EI, ¿en qué tipo de lesión cardíaca indicaría/realizaría profilaxis?	Paciente con prótesis valvular de cualquier tipo: si / no Paciente con stent coronario: si / no Paciente con bypass coronario: si / no Paciente con marcapasos o desfibrilador: si / no Paciente con endocarditis previa: si / no Prolapso mitral leve: si / no Valvulopatía aórtica significativa: si / no Valvulopatía mitral significativa: si / no Cardiopatía congénita cianógena o con material protético: si / no CIA, CIV o ductus cerrados sin defectos residuales: si / no CIA, CIV o ductus cerrados con defectos residuales: si / no Paciente con fibrilación auricular sin cardiopatía estructural: si / no
En un paciente no alérgico a betalactámicos en el que va a indicar profilaxis para EI, ¿cuál es el antibiótico de primera elección?	Amoxicilina Amoxicilina/clavulánico Clindamicina Cefalosporina oral Levofloxacino Ampicilina y gentamicina parenteral Otro
En un paciente alérgico a betalactámicos en el que va a indicar profilaxis para EI, ¿cuál es el antibiótico de primera elección?	Metronidazol Amoxicilina/clavulánico Clindamicina Cefalosporina oral Levofloxacino Ampicilina y gentamicina parenteral Otro
¿Cuál es la pauta de dosificación del antibiótico que emplea en la profilaxis de la EI?	Dosis única, una hora antes del procedimiento Dos dosis, la primera 1h antes y la segunda 6h después Tres días (un día antes y dos días después) Tres dosis (media hora antes, y a las 8h y 24h) Depende del riesgo del procedimiento y del riesgo del paciente Solo doy antibióticos si hay infección clínica, durante el tiempo requerido (5-7 días)
Suponiendo que decidiera usar amoxicilina, ¿qué dosis administraría antes del procedimiento?	500 mg 1 gramo 2 gramos 3 gramos Amoxicilina/clavulánico 800/125 mg
¿Qué microorganismos causantes de EI son los que espera eliminar con la profilaxis de la EI en procedimientos bucodentales?	Estafilococos Enterococos Streptococos viridans Gram negativos Todos ellos
EI: endocarditis infecciosa; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular	

Las variables de dicho cuestionario se diseñaron por consenso de los investigadores (cardiólogos, dentistas y médicos de atención primaria). Se seleccionaron de forma aleatoria 180 profesionales de un área de salud, mediante los listados de colegiados de los Colegios Oficiales de Médicos y Dentistas de Córdoba, y los cardiólogos socios de la Sociedad Andaluza de Cardiología (80 médicos de AP de un total de 201 identificados, 80 dentistas de 196, y 20

---

## Material y métodos

cardiólogos de 25). Contestaron la encuesta el 96% (173; 18 cardiólogos, 79 dentistas y 76 médicos de AP). Todas las preguntas se diseñaron en forma de variables cualitativas. Para las comparaciones entre grupos se utilizó el test de Chi-cuadrado. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## 4. RESULTADOS



## 4.1. Análisis de los pacientes incluidos en la base de datos de endocarditis

### 4.1.1. Características generales de la muestra

Desde el 1 de Enero de 1987 al 31 de Diciembre de 2014 se diagnosticaron en nuestro centro 257 casos de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo (EIVNI). En la tabla 20 se resumen las características clínicas de la serie global. La edad media fue de  $54,6 \pm 18,6$  años, de los cuales el 68,9% de ellos eran de sexo masculino (177 varones, 80 mujeres). Fuero remitidos desde otro centro 18 casos (un 6,6%).

**Tabla 20. Características basales de la serie global de EIVNI**

Variables	Media (DE) / Número (%)
Edad (años)	54,6 ± 18,6
Sexo (varones)	177 (68,9)
Endocarditis previa	3 (1,2)
Casos remitidos desde otro centro	18 (6,6)
Cardiopatía de base	
Reumática	31 (12,1)
Congénita	41 (16)
Degenerativa	76 (29,6)
Ninguna	109 (42,4)
Localización	
Mitral	129 (50,2)
Aórtica	128 (49,8)
Comorbilidades	
Insuficiencia renal	19 (7,4)
Diabetes Mellitus	12 (4,6)
Neoplasias	16 (6,2)
Inmunodeprimidos	13 (5)
Enfermedad digestiva	24 (9,3)
Catéter intravascular	18 (7,1)
Etiología	
<i>Streptococcus viridans</i>	68 (26,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	47 (18,5)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	24 (9,4)
<i>Enterococcus</i> spp (incluye <i>Streptococcus bovis</i> )	48 (18,9)
Otros	34 (13,2)
Hemocultivos negativos	36 (14)
Detección de vegetaciones	
Ecocardiograma transtorácico	200/257 (79,4)
Ecocardiograma transesofágico	195/196 (99)
Endocarditis relacionada con atención sanitaria	73 (28,4)
Nosocomial	18 (7)
Nosohusial	55 (21,4)
Complicaciones graves	201 (79,1)
Cirugía durante la fase activa	
Urgente	52 (20,2)
Electiva	99 (38,5)
No	106 (41,2)
Mortalidad precoz	65 (25,3)

Globalmente, el 57,6% (148 casos) presentaba una cardiopatía predisponente para EI, siendo la valvulopatía degenerativa (el 29,6%) la más frecuente, seguida por las cardiopatías

---

## Resultados

congénitas y la valvulopatía reumática. Sin embargo, si analizamos los grupos con cardiopatía predisponente por separado y los comparamos con aquellos que no presentan esta condición, en la mayoría de los casos (109 episodios, un 42,4%) no se identificó ninguna cardiopatía predisponente.

Respecto a los factores de riesgo no cardiológicos, el 39,6% de los casos presentaban al menos una comorbilidad predisponente, siendo la enfermedad digestiva la más frecuente (9,3%), seguida por la insuficiencia renal crónica y ser portador de un catéter intravascular permanente. Se consideraron episodios de EI relacionada con atención sanitaria un 28,4% de los casos.

Los microorganismos más frecuentemente identificados como causantes de la infección fueron *Streptococcus* del grupo *viridans* (26,8%), seguidos por los *Enterococcus* spp. (18,9%) y *Staphylococcus aureus* (18,5%). Existió una proporción de endocarditis con hemocultivos negativos del 14%. Se detectaron vegetaciones por ecocardiograma transtorácico (ETT) en el 79,4% de los estudios realizados, porcentaje que aumentó hasta el 99% en los casos que se realizó el ecocardiograma transesofágico (ETE).

Se identificaron complicaciones graves en un 79,1% de los casos, y se practicó cirugía durante la fase activa de la infección en el 58,8%, la mayor proporción en un período electivo (38,5%). La mortalidad hospitalaria global fue del 25,3% (65 casos de 257).

Se realizó un seguimiento a largo plazo de los 192 supervivientes a la fase activa, con una mediana de seguimiento de 55 meses (rango 0-306 meses). Tan solo hubo una pérdida en el seguimiento, que finalmente se realizó en 191 pacientes. Se estimó una supervivencia libre de mortalidad del 98,3% a los 12 meses y del 89,8% a los 5 años de seguimiento en los supervivientes a la fase activa de la infección (figura 1). En cuanto a la cirugía valvular en el seguimiento, el 94,3% de los pacientes no tuvieron que intervenir antes de los 12 meses desde el episodio agudo, porcentaje que disminuyó hasta el 87% a los 5 años de seguimiento (figura 2). La supervivencia libre de cualquier evento (muerte o cirugía tardía) fue del 92,6% a los 12 meses y del 78,1% a los 5 años (figura 3).

Finalmente si analizamos la mortalidad total de la serie, observamos un 74,2% de supervivencia en el primer año, y un 65,8% a los 5 años.

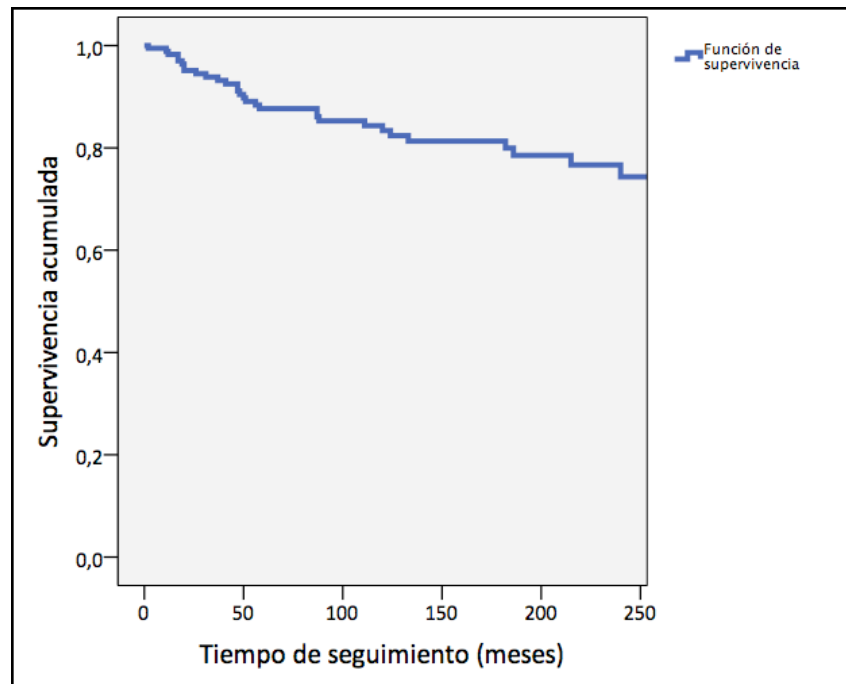


Figura 1. Curva de supervivencia en pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa (mortalidad tardía)

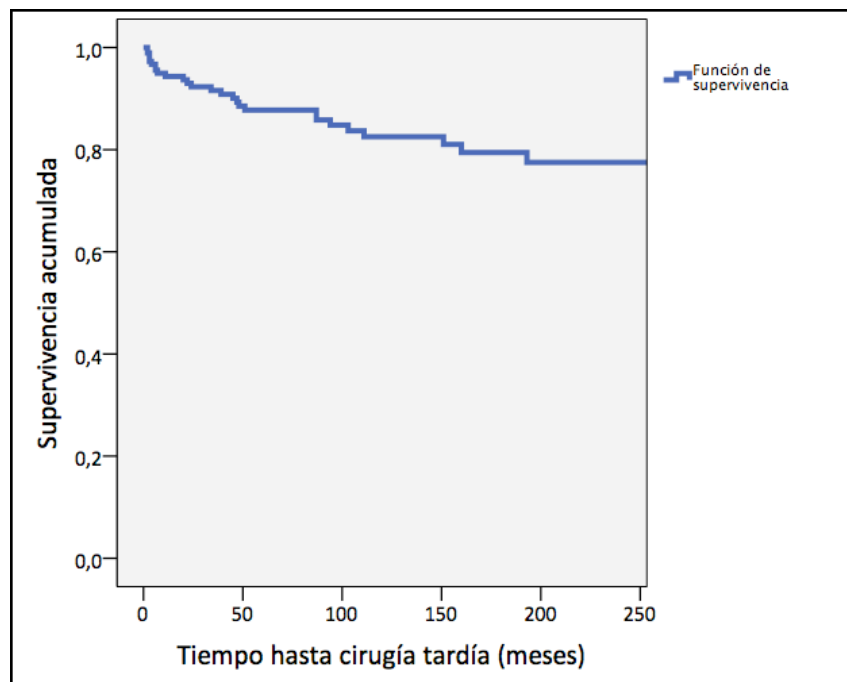


Figura 2. Curva de supervivencia libre de cirugía en pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa (cirugía en el seguimiento)



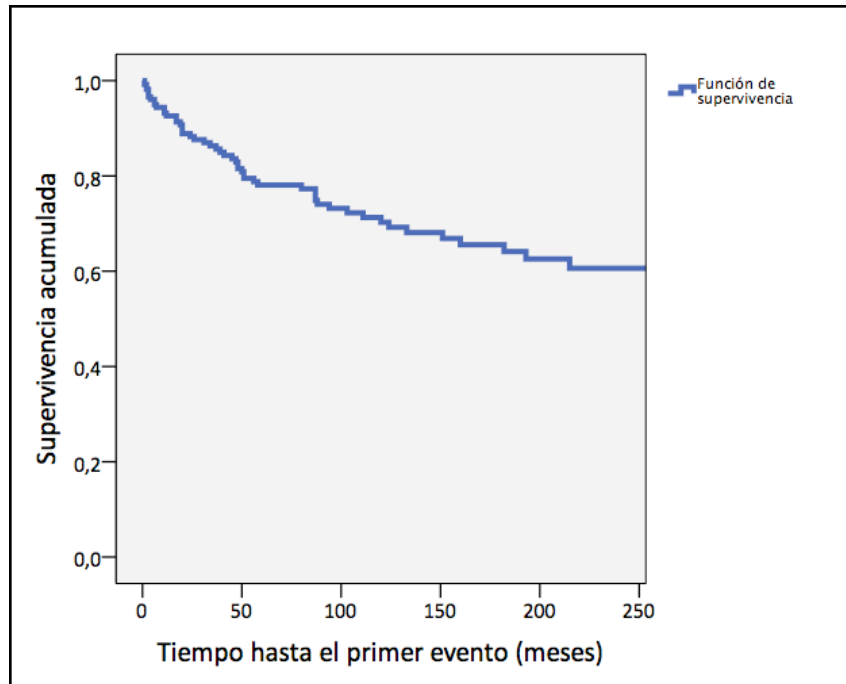


Figura 3. Curva de supervivencia libre de eventos en pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa (muerte o cirugía tardía)

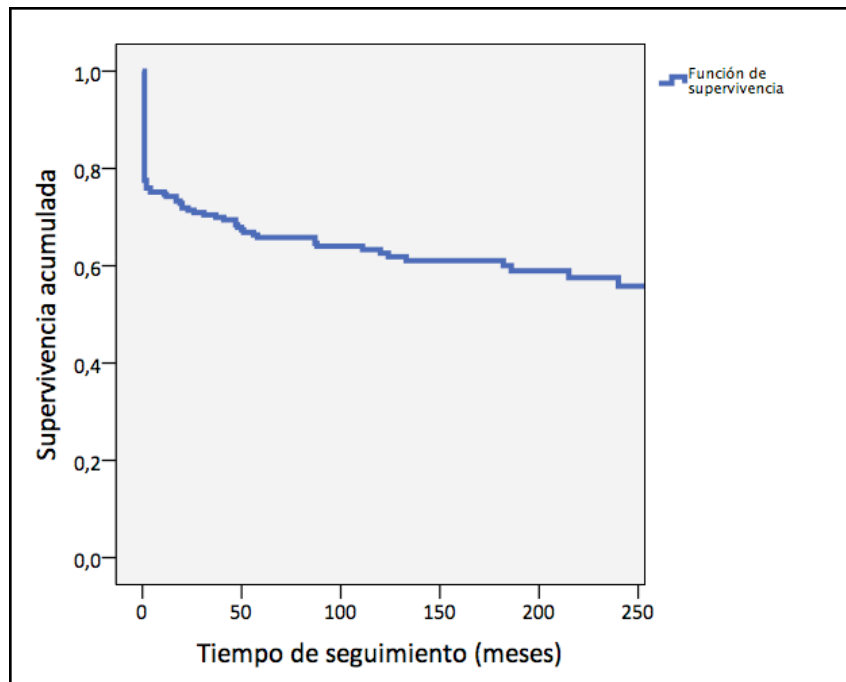
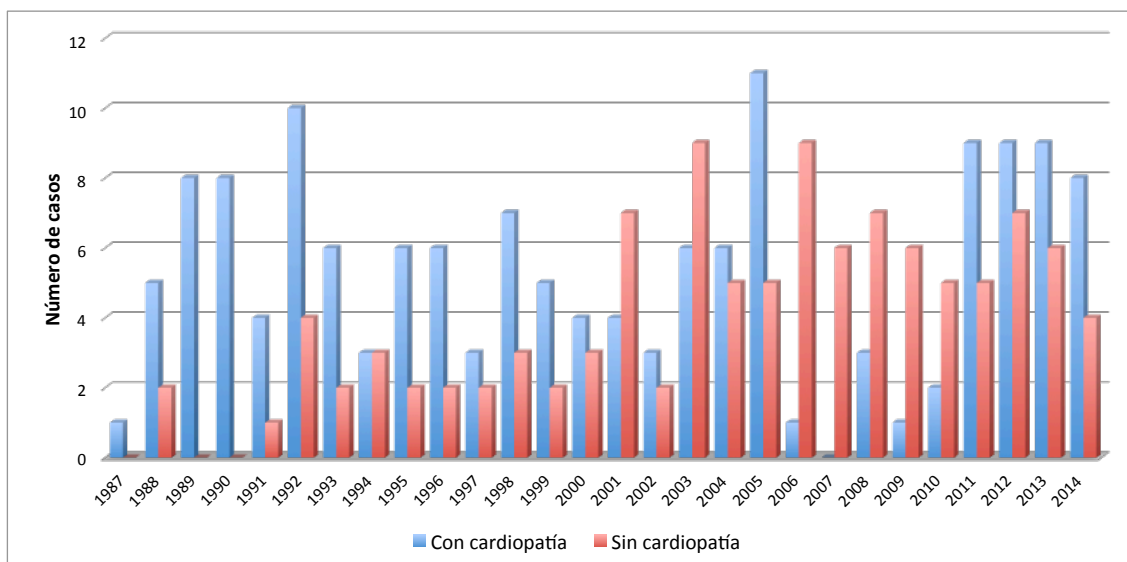


Figura 4. Curva de supervivencia en pacientes que sufren un episodio de endocarditis infecciosa (mortalidad total)

#### 4.1.2. Evolución en el número de casos anual

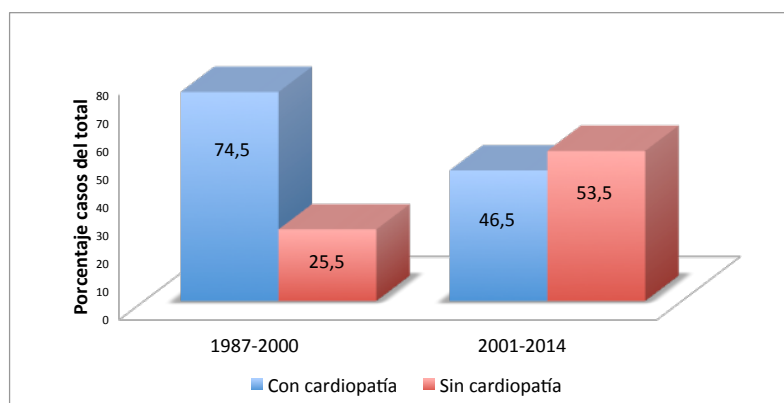
En la figura 5 se muestra la evolución en el número de casos año a año, especificando aquellos casos que presentan o no una cardiopatía predisponente.

**Figura 5. Evolución en el número de casos año-año según factores de riesgo cardiológicos**



En este gráfico podemos observar un incremento en el número de casos de pacientes que no presentaban cardiopatía predisponente previa a partir del año 2000. En base a esta observación hemos realizado una comparación en la proporción de casos sin cardiopatía respecto al total de episodios, comparando esta proporción entre dos períodos de tiempo similares: 1987-2000 vs 2001-2014. La proporción de casos sin cardiopatía aumentó de forma significativa desde un 25,5% hasta un 53,5% ( $p < 0,001$ ), como podemos ver en la figura 6.

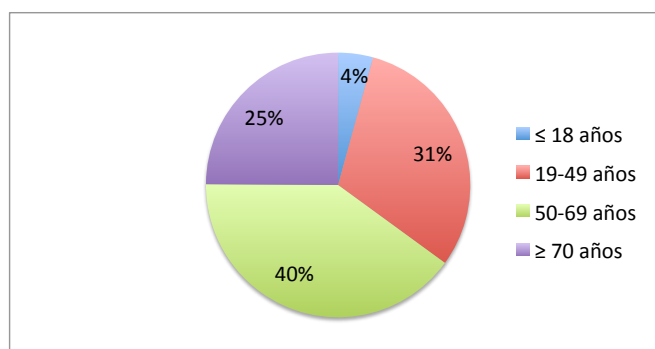
**Figura 6. Comparación en la proporción de casos EIVNI en pacientes sin cardiopatía en dos períodos**



### 4.1.3. Evolución de la edad durante el período de estudio

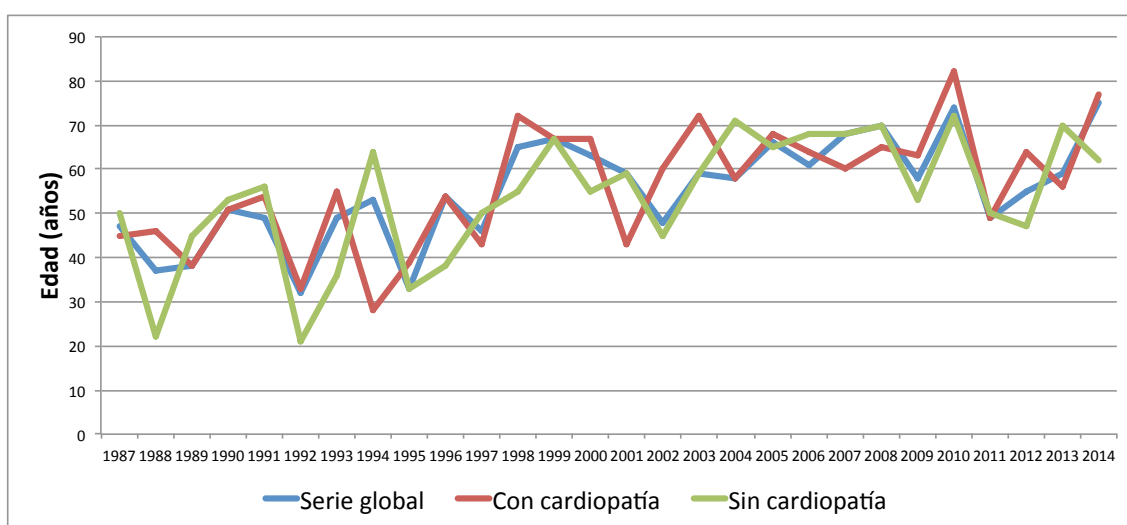
Como se ha comentado previamente, en el global de la serie de 257 casos de EIVNI la edad media fue de  $54,6 \pm 18,6$  años. En la figura 7 se muestra la distribución de la edad por grupos. La mayoría de los casos presentaban una edad igual o superior a los 50 años (65% de los casos).

**Figura 7. Distribución de la edad por grupos**



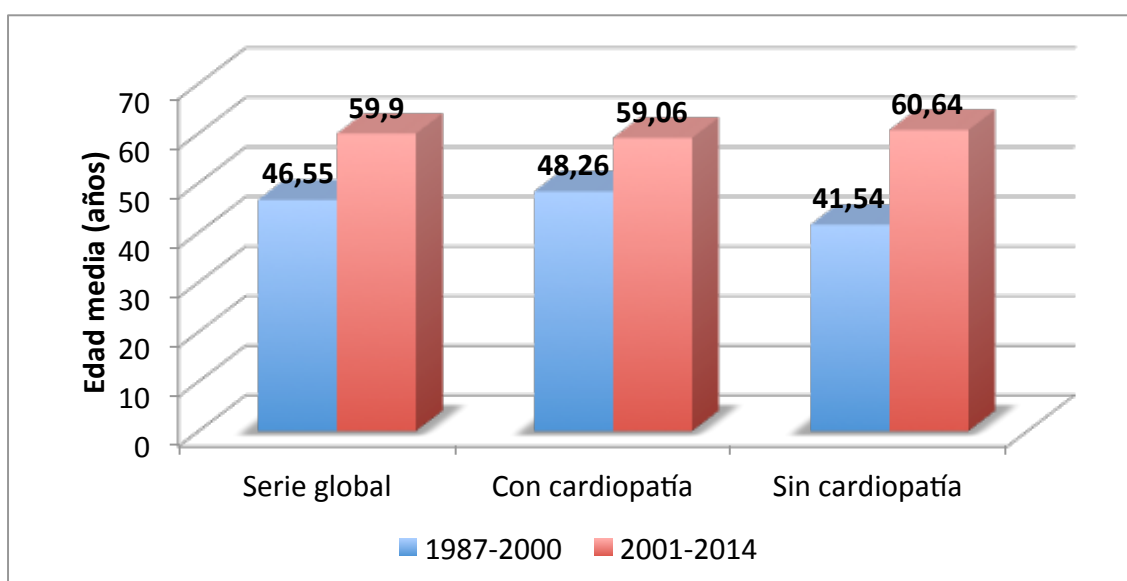
Para comparar la evolución de la edad a lo largo de la serie histórica, hemos realizado dos comparaciones. En la primera hemos utilizado la mediana de edad, dado que aunque esta variable en la serie global presenta una distribución normal, sus valores año a año no cumplen con esta premisa. En la figura 8 vemos representada la evolución de esta variable, que ha aumentado de forma significativa tanto para la serie global ( $p < 0,001$ ), como para los pacientes con cardiopatía ( $p = 0,006$ ) y sin cardiopatía ( $p = 0,032$ ).

**Figura 8. Evolución de la mediana de edad año a año**



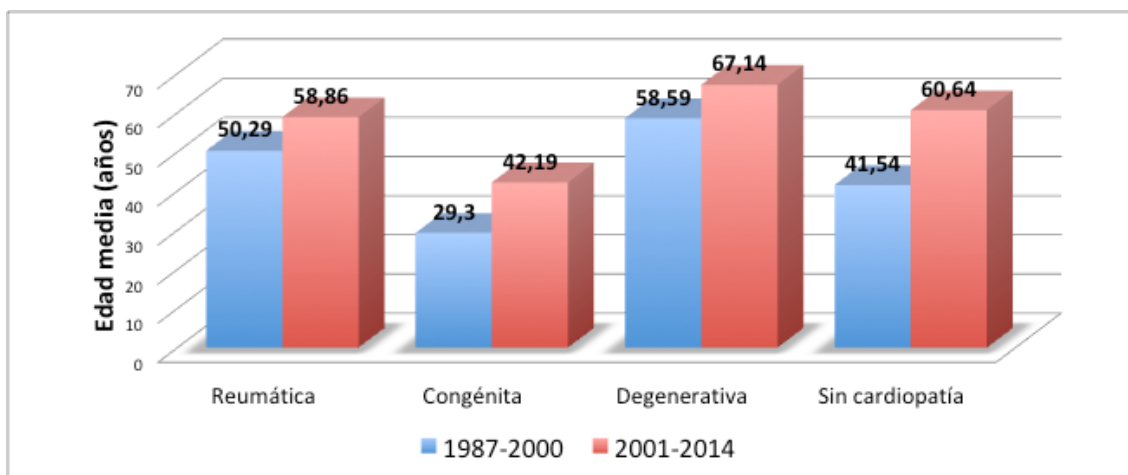
En segundo lugar, hemos comparados la media de edad entre los períodos de tiempo comprendidos entre los años 1987-2000 y 2001-2014. Tanto en la comparación para la serie global ( $46,55 \pm 19,94$  vs  $59,9 \pm 15,58$ ), como en la realizada en pacientes con cardiopatía ( $48,26 \pm 19,37$  vs  $59,06 \pm 16,2$ ) y sin cardiopatía ( $41,54 \pm 21,11$  vs  $60,64 \pm 15,08$ ), como se expone en la figura 9, la edad media ha aumentado de forma significativa (todas las comparaciones con  $p < 0,001$ ) entre ambos períodos de estudio.

**Figura 9. Comparación de la media de edad según períodos de estudio**



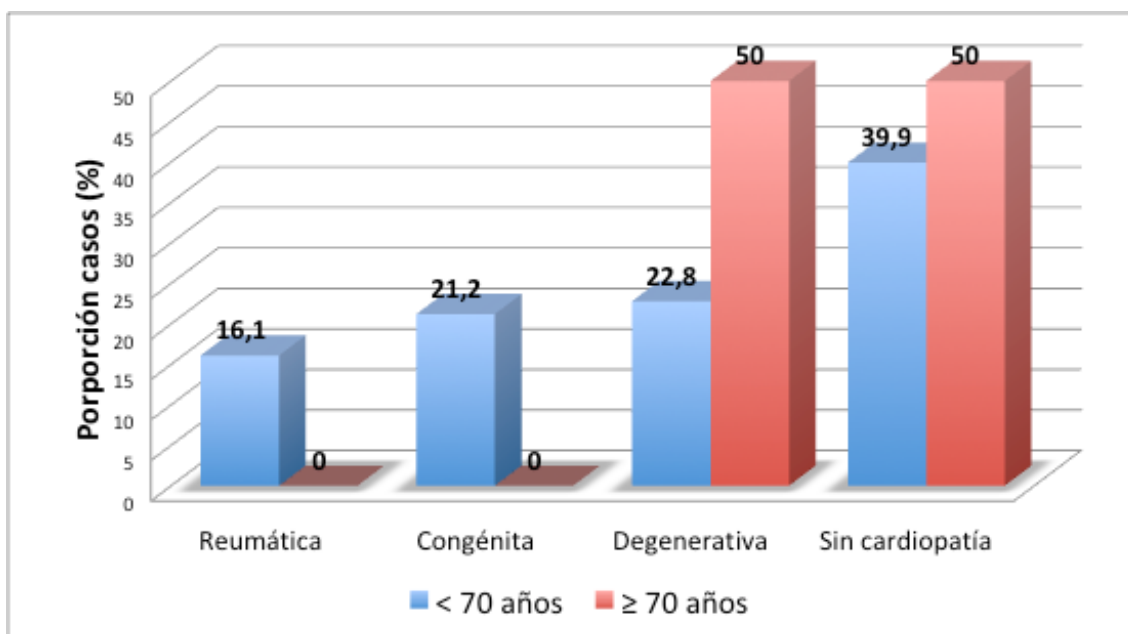
Si analizamos por separado la edad media en cada período de estudio, separando a los pacientes del grupo con cardiopatía, observamos como para todos los grupos se ha producido un incremento estadísticamente significativo desde el primer hasta el segundo período de estudio: reumática ( $50,29 \pm 12,23$  vs  $58,86 \pm 5,9$ ,  $p = 0,018$ ), congénita ( $29,30 \pm 15,61$  vs  $42,19 \pm 13,68$ ,  $p = 0,008$ ), degenerativa ( $58,59 \pm 17,38$  vs  $67,14 \pm 11,65$ ,  $p = 0,012$ ) y sin cardiopatía ( $41,54 \pm 21,11$  vs  $60,64 \pm 15,08$ ,  $p < 0,001$ ), figura 10.

**Figura 10. Comparación de la media de edad según períodos de estudio y tipo de cardiopatía**



Si comparamos la proporción de casos que presentan una cardiopatía predisponente en pacientes con una edad igual o superior a los 70 años, comprobamos como aumentan tanto la proporción de pacientes con valvulopatía degenerativa (22,8% vs 50%) como de ausencia de cardiopatía (39,9% vs 50%), a expensas de una ausencia de casos con valvulopatía reumática o congénita en los pacientes de mayor edad ( $p < 0,001$ ).

**Figura 11. Comparación de la proporción de casos en pacientes con edad  $\geq 70$  años en función del tipo de cardiopatía**



Finalmente, al comparar la edad media de aquellos casos de EI adquiridos en la comunidad ( $56,73 \pm 18,03$ ) y los adquiridos en relación a la atención sanitaria ( $63,69 \pm 13,62$ ), comprobamos que la edad media del segundo grupo es significativamente superior ( $p = 0,018$ ).

#### **4.1.4. Análisis comparativo entre los pacientes con cardiopatía y sin cardiopatía predisponente en la serie global**

Realizamos una comparación dividiendo a los pacientes de la serie global en dos grupos en función de la presencia de una cardiopatía predisponente. Como hemos descrito en el apartado 4.1, identificamos 109 casos de EIVNI en pacientes sin cardiopatía predisponente y 148 casos en pacientes con cardiopatía predisponente. Para la comparación de estos grupos hemos analizado las diferencias que presentan en sus características epidemiológicas (factores de riesgo y características clínicas), microbiológicas y pronósticas. Posteriormente hemos llevado a cabo un análisis de supervivencia en el seguimiento, que analiza la mortalidad total, mortalidad tardía, necesidad de cirugía tardía y probabilidad de desarrollar cualquier evento en el seguimiento (mortalidad o cirugía tardía).

#### **Características clínicas, factores de riesgo, microbiología y pronóstico en la fase activa**

El resultado del análisis comparativo entre las características clínicas, factores de riesgo para la infección y microbiología en función de la presencia de una cardiopatía predisponente se muestran en la tabla 21.

## Resultados

**Tabla 21. Características clínicas, factores de riesgo cardiológicos y no cardiológicos en función de la presencia de cardiopatía predisponente en la serie global**

Variable estudiada	Sin cardiopatía	Con cardiopatía	p
Edad (años)	56,08 ± 18,51	53,51 ± 18,64	0,275
1987-2000	41,54 ± 21,11	48,26 ± 19,37	0,139
2001-2014	60,64 ± 15,08	59,06 ± 16,2	0,53
Sexo (varones)	72 (66,1)	105 (70,9)	0,403
Endocarditis previa	1 (0,9)	2 (1,4)	1
Localización de la infección			0,066
Mitral	62 (56,9)	67 (45,3)	
Aórtica	47 (43,1)	81 (54,7)	
Vegetaciones en ETT	89 (83,2)	111 (76,2)	0,199
Vegetaciones en ETE	83 (98,8)	112 (99,1)	0,832
Tamaño de la vegetación (mm)	13,03 ± 4,36	11,61 ± 4,21	0,021*
Puerta de entrada			
Dental	8 (7,3)	19 (13,1)	0,140
Respiratoria	1 (0,9)	1 (0,7)	1
Digestiva	7 (6,4)	9 (6,2)	0,944
Genitourinaria	5 (4,6)	8 (5,5)	0,739
Vascular	14 (13)	2 (1,3)	<0,001*
Desconocida	74 (67,8)	109 (73,2)	0,385
Factores de riesgo cardiológicos (cardiopatía predisponente)	-	31 (20,9)	-
Reumática	-	76 (51,4)	-
Degenerativa	-	41 (27,7)	-
Congénita	-	-	-
Factores de riesgo no cardiológicos (Comorbilidades)			
Catéter intravascular	14 (12,8)	2 (1,3)	<0,001*
Insuficiencia renal	10 (9,1)	11 (7,4)	0,784
Patología digestiva	18 (16,5)	5 (3,3)	<0,001*
Inmunodeprimidos	9 (8,2)	1 (0,6)	0,002*
Neoplasias	11 (10)	3 (2)	0,009*
Diabetes Mellitus	8 (7,3)	2 (1,3)	0,02*
Sondaje vesical permanente	3 (2,7)	0 (0)	0,075
Endocarditis relacionada con atención sanitaria	40 (36,6)	14 (9,3)	<0,001*
Nosocomial	11 (10)	1 (0,6)	<0,001*
Nosohusial	29 (26,6)	13 (8,7)	<0,001*
Leyenda: variables expresadas como			
Variables cuantitativa continua: media ± desviación estándar			
Variables cualitativas: número (porcentaje)			
* Alcanza nivel significación p <0,05			

En el análisis de las características clínicas no encontramos diferencias entre la edad (ni en la serie global, ni al comparar la edad media en dos períodos de tiempo diferentes) o el sexo de ambos grupos, con una proporción mayor de varones (2:1). No se encontraron diferencias en la detección de vegetaciones por ecocardiografía, aunque las vegetaciones fueron de mayor tamaño en el grupo de pacientes sin cardiopatía. En este grupo se identificó con más frecuencia una puerta de entrada vascular para la infección (13% vs 1,3%) respecto al

grupo de pacientes con cardiopatía, en los que la puerta de entrada más frecuente fue la dental (13,1%). Sin embargo, en ambos grupos no se consiguió identificar una puerta de entrada en la mayoría de los casos (67,8% en EISC vs 73,2% en EICC).

En el grupo de EICC, el factor de riesgo cardiológico o cardiopatía predisponente más frecuente fue la valvulopatía degenerativa en más de la mitad de los casos (siendo el prolapso valvular mitral la condición más frecuente en un 46,6% % de los casos, seguida por la estenosis aórtica en un 24,7% y por la insuficiencia aórtica en un 19,2%), seguida por las cardiopatías congénitas y la enfermedad valvular reumática (54,8% por valvulopatía mitral y el 43% por valvulopatía aórtica).

Respecto a los factores de riesgo no cardiológicos, los casos de EISC presentaron de forma significativa mayor prevalencia de comorbilidades asociadas (70% vs 16,2%), a expensas de una mayor proporción de pacientes con catéter intravascular, enfermedades digestivas, inmunodepresión, neoplasias o diabetes mellitus.

La endocarditis relacionada con atención sanitaria (ERAS) fue más frecuente también en los pacientes sin cardiopatía (36,6% vs 9,3%), y esta diferencia se mantiene cuando se analizan por separado tanto los casos de ERAS nosocomial como aquellos de adquisición no nosocomial (nosohusial).

En la tabla 22 se expone la microbiología causante de la infección. Los pacientes con EISC presentaron una alta incidencia de EI por *Enterococcus* spp. (que incluye los casos por *Streptococcus bovis*), siendo este el grupo más frecuente (23,1%), seguido por *Staphylococcus aureus* (20,4%) y *Streptococcus* del grupo viridans (17,6%). La proporción de casos por *Streptococcus* fue significativamente menor en el grupo de pacientes sin cardiopatía (17,6% vs 33,6%), sin diferencias en el resto de microorganismos. En ambos grupos hubo una proporción similar de endocarditis con hemocultivos negativos.



Tabla 22. Microbiología en pacientes con y sin cardiopatía predisponente en la serie global

Microorganismo responsable	Sin cardiopatía	Con cardiopatía	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	22 (20,4)	25 (17,1)	0,51
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	9 (8,3)	15 (10,3)	0,601
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	19 (17,6)	49 (33,6)	0,004*
<i>Enterococcus</i> spp. (incluye <i>Streptococcus bovis</i> )	25 (23,1)	23 (15,8)	0,137
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2 (1,9)	5 (3,4)	0,702
<i>Brucella</i> spp.	1 (0,9)	2 (1,4)	1
<i>Coxiella burnetii</i>	2 (1,9)	4 (2,7)	1
Hongos	3 (2,8)	1 (0,7)	0,315
Otros microorganismos	7 (6,5)	4 (2,7)	0,212
Hemocultivos negativos	18 (16,7)	18 (12,3)	0,417
Valores expresados como: número (porcentaje)			
* Alcanza nivel significación $p < 0,05$			

La mayoría de los pacientes de la serie presentaron algún tipo de complicación severa (tabla 23), un 84,3% en el grupo de EISC y un 75,4% en el grupo de EICC, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,08$ ). Observamos como la complicación más frecuente fue la insuficiencia cardíaca en ambos grupos (más de la mitad de los pacientes). En el grupo de pacientes sin cardiopatía le siguieron, por este orden, las complicaciones a nivel del sistema nervioso central, la infección no controlada y el embolismo sistémico. Se observó una tendencia no significativa en los pacientes sin cardiopatía a presentar infección no controlada con mayor frecuencia (22,9% en EISC frente al 14,4% en EICC,  $p=0,07$ ). No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las complicaciones estudiadas.

**Tabla 23. Complicaciones, cirugía y mortalidad hospitalaria en pacientes con y sin cardiopatía predisponente en la serie global**

Variable estudiada	Sin cardiopatía	Con cardiopatía	p
Complicaciones severas (cualquier complicación)	91 (84,3)	110 (75,3)	0,084
Insuficiencia cardíaca	69 (63,3)	81 (55,1)	0,188
Infección no controlada	25 (22,9)	21 (14,4)	0,079
Embolismo	21 (19,3)	37 (25,3)	0,252
Neurológicas	26 (23,9)	28 (19,2)	0,366
Insuficiencia renal	10 (9,2)	8 (5,5)	0,254
Absceso	19 (17,6)	23 (15,8)	0,696
Aneurisma micótico	2 (1,8)	4 (2,7)	1
Cirugía en la fase activa	64 (58,7)	87 (58,7)	0,991
Urgente	20 (18,3)	32 (21,6)	0,625
Electiva	44 (40,4)	55 (37,2)	0,695
Causa principal de la indicación quirúrgica			
Insuficiencia cardíaca	50 (75,8)	59 (67)	0,239
Infección no controlada	10 (15,2)	9 (10,2)	0,358
Embolismo	2 (3)	5 (5,7)	0,699
Microorganismo responsable	1 (,5)	1 (1)	1
Cardiopatía	0 (0)	10 (11,4)	*0,005
Otros	3 (4,5)	4 (4,4)	1
Mortalidad hospitalaria	32 (29,4)	33 (22,3)	0,198

La tasa de cirugía ha sido similar en ambos grupos (un 58%), y tampoco encontramos diferencias en el momento de realizar la misma. La indicación más frecuente se estableció por el desarrollo de insuficiencia cardíaca en ambos grupos, en más de dos tercios de los casos, seguida por la infección no controlada. En el grupo de pacientes con cardiopatía hasta un 11,4% de las indicaciones quirúrgicas durante la fase activa se realizó en base a la presencia de dicha cardiopatía. La mortalidad durante la fase activa de la enfermedad ha sido similar en ambos grupos, llegando hasta casi un 30% en el grupo de pacientes sin cardiopatía.

### Análisis de supervivencia en función de la presencia de cardiopatía predisponente

Realizamos un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, tanto para mortalidad total, para mortalidad en el seguimiento, necesidad de cirugía o la combinación de mortalidad o cirugía tardía. Utilizamos el test de log-rank para estudiar las diferencias entre los grupos de estudio.

En la figura 12 se muestran las curvas de supervivencia para mortalidad total comparando los pacientes con y sin cardiopatía predisponente. Al mes del diagnóstico la supervivencia del grupo de pacientes sin cardiopatía era del 72,5% por un 81,4% de los pacientes con cardiopatía predisponente. Al año la supervivencia fue del 69,5% y del 77,9%, y a los 5 años del 61,8% y del 69%, respectivamente. El test de log-rank no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos grupos ( $p = 0,171$ ).

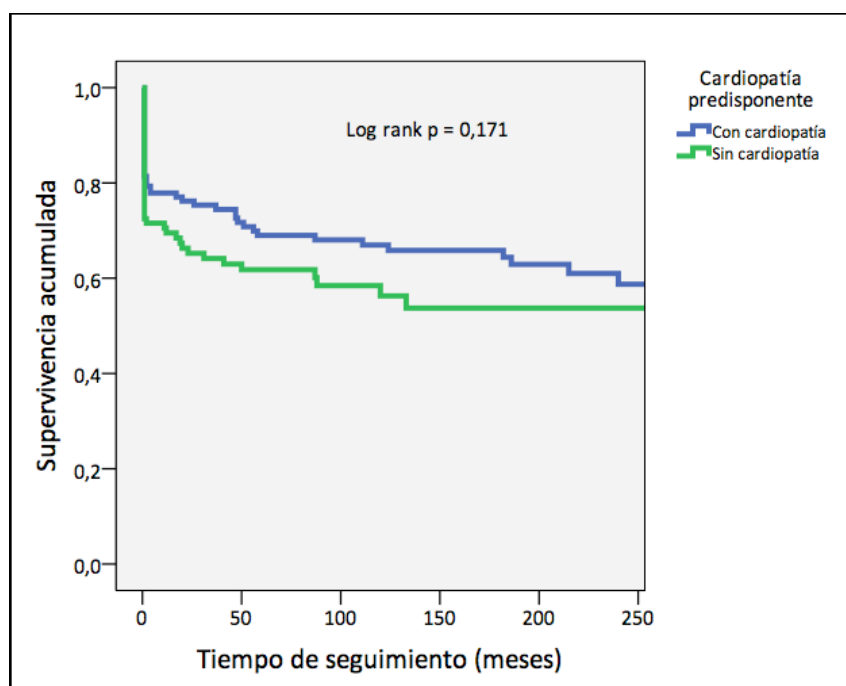


Figura 12. Curvas de supervivencia para mortalidad total en función de la presencia de cardiopatía predisponente en la serie global

La probabilidad de supervivencia en pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa en pacientes sin cardiopatía (mortalidad tardía) fue del 97,1% al año del diagnóstico, y del 99,1% en pacientes con cardiopatía. A los 5 años fue del 87,7% y del 87,8%, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas con el test de log-rank ( $p = 0,738$ ), como puede comprobarse en la figura 13.

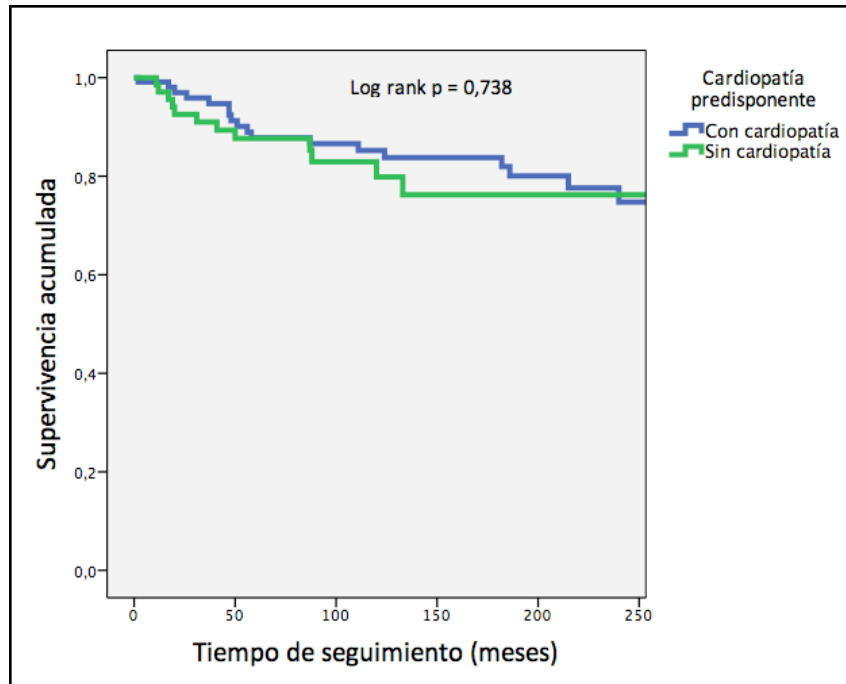


Figura 13. Curvas de supervivencia para mortalidad tardía en función de la presencia de cardiopatía predisponente en la serie global

En cuanto a la necesidad de cirugía durante el seguimiento (cirugía tardía), el 95,7% de los pacientes sin cardiopatía al año no tuvieron que someterse a cirugía, por un 93,5% de los pacientes con cardiopatía. A los 5 años fue del 93,9% y del 83,8%, respectivamente. En el caso de la supervivencia libre de cirugía tardía si encontramos diferencias estadísticamente significativas (test log-rank  $p = 0,029$ , figura 14).

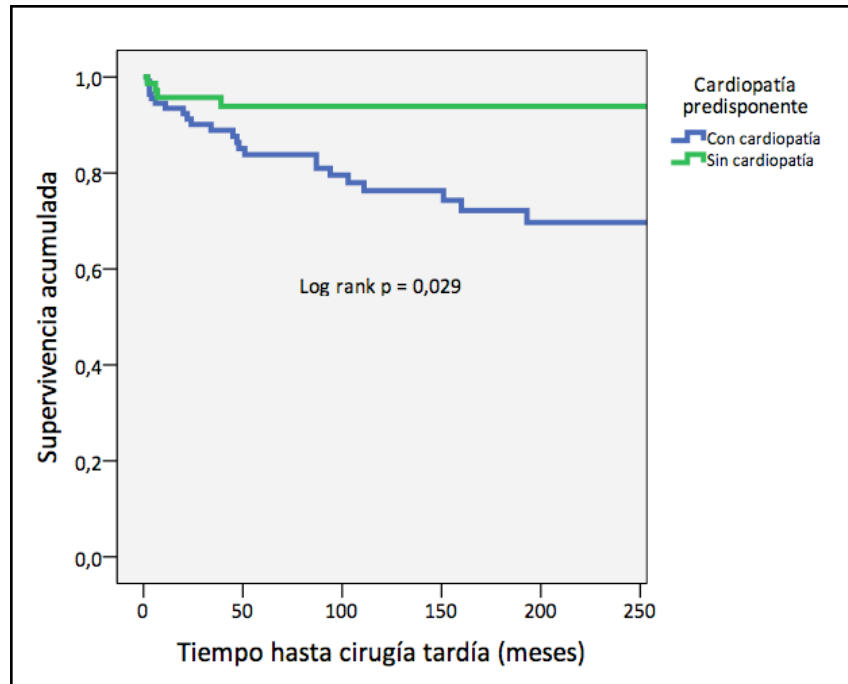


Figura 14. Curvas de supervivencia para cirugía tardía en función de la presencia de cardiopatía predisponente en la serie global

Finalmente en la figura 15 se muestran las curvas de supervivencia libre de eventos en el seguimiento (mortalidad o cirugía tardía), que fue del 93% al año en pacientes sin cardiopatía, y del 92,4% en pacientes con cardiopatía. A los 5 años fue del 82,1% y del 75,3%, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de eventos entre ambos grupos (test log-rank  $p = 0,303$ ).

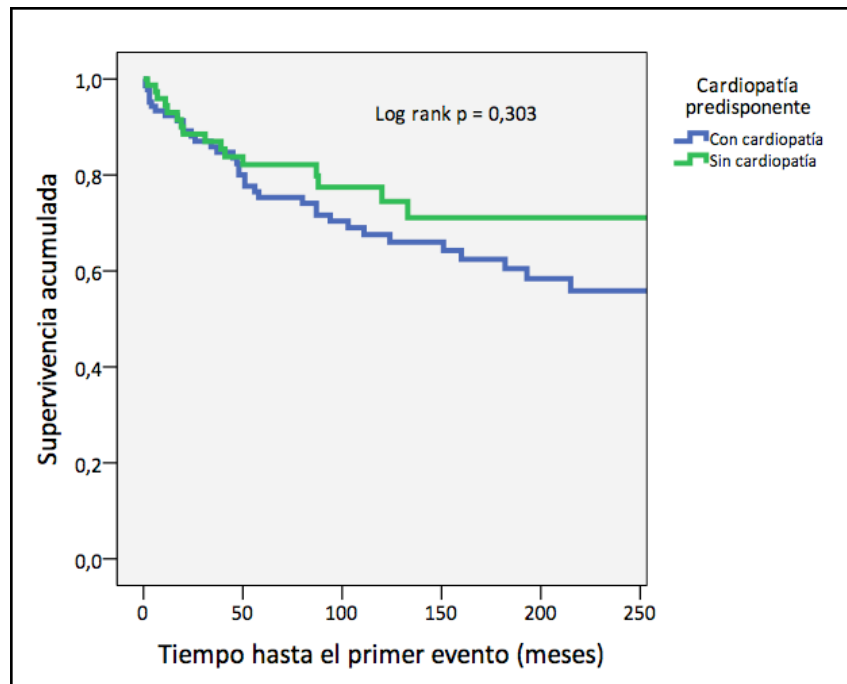


Figura 15. Curvas de supervivencia libre de eventos en función de la presencia de cardiopatía predisponente en la serie global

### Análisis de predictores de eventos en la serie global

Para analizar la posible influencia de la ausencia de una cardiopatía predisponente como posible factor protector o predictor de eventos hemos realizado: 1) un análisis de regresión logística múltiple para cirugía en la fase activa y mortalidad hospitalaria y 2) un análisis de regresión de Cox para mortalidad tardía, cirugía tardía o la combinación de muerte o cirugía tardía.

Mediante el análisis de regresión logística múltiple hemos analizado la presencia de factores independientes predictores de cirugía en la fase activa de la infección. Se incluyeron en el modelo aquellas variables con significado clínico que en el análisis univariante mostraron un nivel de significación  $< 0,05$ . Las variables incluidas fueron: edad  $\geq 70$  años, la localización aórtica de la infección, la insuficiencia cardíaca, la infección no controlada y el absceso. La ausencia de cardiopatía predisponente no presentaba significación en este análisis.

Resultaron como factores predictores independientes de cirugía en la fase activa de la enfermedad la localización aórtica de la infección, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y la infección no controlada. La edad  $\geq 70$  años predijo de forma independiente una menor probabilidad de intervenir durante esta fase de la infección (tabla 24).

**Tabla 24. Factores predictores de cirugía en la fase activa en la serie global.**

#### Análisis de regresión logística multivariante

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad $\geq 70$ años	0,443	0,249-0,786	0,005	0,326	0,152 - 0,699	0,004
Localización aórtica	2,828	1,689-4,736	$<0,001$	2,106	1,083 - 4,097	0,028
Insuficiencia cardíaca	16,2	8,707-30,141	$<0,001$	18,128	9,149 - 35,921	$<0,001$
Infección no controlada	2,316	1,136-4,721	0,021	2,853	1,144 - 7,117	0,025
Absceso	5,257	2,126-12,999	$<0,001$			
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio						

Para el análisis de los factores independientes predictores de mortalidad hospitalaria durante la fase activa de la infección hemos realizado un análisis de regresión logística múltiple, incluyendo en el modelo aquellas variables con significado clínico que en el análisis univariante mostraran un nivel de significación  $< 0,05$ . Estas variables fueron: la edad  $\geq 70$  años, el sexo masculino, la infección por *Streptococcus* del grupo viridans, la EI con hemocultivos negativos, la insuficiencia cardíaca, la infección no controlada, el absceso intracardíaco, la cirugía urgente y la cirugía electiva. Ni la ausencia de cardiopatía estructural ni

los factores de riesgo no cardiológicos o comorbilidades presentaron significación estadística en este análisis, y por lo tanto no fueron incluidas en el modelo.

En el análisis multivariante se mostraron como factores independientes predictores de mortalidad hospitalaria una edad  $\geq 70$  años, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y la infección no controlada. Predijeron de forma independiente un menor riesgo de mortalidad hospitalaria la infección por *Streptococcus* grupo viridans y la realización de cirugía electiva (tabla 25).

**Tabla 25. Factores predictores de mortalidad hospitalaria en la serie global.**

**Análisis de regresión logística multivariante**

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad $\geq 70$ años	2,452	1,331-4,517	0,004	2,531	1,242 - 5,157	0,011
Sexo masculino	2,037	1,135-3,657	0,017			
<i>Streptococcus</i> viridans	0,310	0,139-0,69	0,004	0,407	0,168 - 0,982	0,046
Hemocultivos negativos	3,255	1,569-6,752	0,002			
Insuficiencia cardíaca	2,647	1,406-4,984	0,003	3,703	1,806 - 7,592	<0,001
Infección no controlada	4,609	2,351-9,038	<0,001	5,957	2,67 - 13,291	<0,001
Absceso	2,16	1,071-4,359	0,032			
Cirugía urgente	3,819	2,005-7,275	<0,001			
Cirugía electiva	0,386	0,203-0,734	0,004	0,233	0,109 - 0,5	<0,001
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio						

Para el análisis de los factores predictores de cirugía tardía durante el seguimiento se realizó una regresión de Cox, incluyendo aquellas variables que presentaban significado clínico, con especial atención a la presencia o ausencia de comorbilidades y a los episodios relacionados con la atención sanitaria. La única variable estudiada que alcanzó significación estadística en el análisis univariante fue la ausencia de cardiopatía predisponente: no presentar una cardiopatía predisponente se mostró como un factor predictor independiente de no cirugía en el seguimiento (tabla 26).



**Tabla 26. Factores predictores de cirugía tardía en la serie global.****Análisis de regresión de Cox**

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Ausencia de cardiopatía	0,357	0,135-0,94	0,037			
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: hazard ratio						

En el análisis de regresión de Cox para analizar los factores predictores de mortalidad tardía durante el seguimiento se incluyeron las variables que alcanzaron significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el análisis univariante. La infección producida por *Enterococcus* spp. fue la única variable que alcanzó significación estadística en el modelo univariante. HR de 2,227 (Intervalo de confianza al 95% entre 1,015 – 4,887 con una  $p = 0,046$ ), tabla 27.

**Tabla 27. Factores predictores de mortalidad tardía en la serie global.****Análisis de regresión de Cox**

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<i>Enterococcus</i> spp.	2,227	1,015-4,887	0,046			
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: hazard ratio						

Las variables incluidas en el análisis de los factores predictores de eventos en el seguimiento (muerte o cirugía tardía) fueron la ausencia de cirugía durante la fase activa de la infección, la infección producida por *Staphylococcus aureus* y por *Enterococcus* spp., en el análisis univariante. Al incluir estas tres variables en el modelo de regresión lineal de Cox, observamos como aquellos pacientes que se sometieron a cirugía durante la fase activa de la infección y las EI producidas por *Staphylococcus aureus* presentaron una menor probabilidad de desarrollar eventos en el seguimiento (tabla 28). La infección producida por *Enterococcus* spp. aparece como factor predictor independiente para el desarrollo de eventos en el seguimiento (muerte o cirugía tardía).

**Tabla 28. Factores predictores de eventos en el seguimiento en la serie global (muerte o cirugía tardía).**

**Análisis de regresión de Cox.**

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<i>Enterococcus</i> spp.	2,232	1,24-4,016	0,007	0,464	0,268 - 0,803	0,006
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,351	0,14-0,883	0,026	0,379	0,147 - 0,976	0,044
Cirugía en la fase activa	0,484	0,28-0,838	0,01	1,839	1,008 - 3,356	0,047
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: hazard ratio						

#### 4.1.5. Factores predictores asociados a endocarditis infecciosa en ausencia de cardiopatía estructural

Realizamos un análisis de regresión logística múltiple para predecir los factores asociados a un episodio de EIVNI en ausencia de cardiopatía predisponente (variable dependiente). En el modelo fueron incluidas aquellas variables que en el análisis univariante mostraban significación estadística: el diámetro de las vegetaciones, los factores de riesgo no cardiológicos, la endocarditis relacionada con atención sanitaria y la infección por *Streptococcus* del grupo viridans. En el análisis multivariante se mostró como el único factor predictor de EVINI en ausencia de cardiopatía estructural el antecedente de un catéter intravascular permanente. La infección por *Streptococcus* del grupo viridans se asociaba de forma significativa a una menor probabilidad de que se tratase de un caso sin cardiopatía predisponente (tabla 29).

**Tabla 29. Factores predictores asociados a endocarditis infecciosa sin cardiopatía predisponente. Análisis de regresión logística multivariante**

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Catéter intravascular	6,435	1,361-30,419	0,019	5,231	1,098 - 24,291	0,038
<i>Streptococcus</i> viridans	0,423	0,231-0,772	0,005	0,451	0,245 – 0,828	0,01
Diámetro vegetaciones	1,083	1,01-1,161	0,026			
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio						

#### **4.1.6. Análisis comparativo entre los pacientes con cardiopatía y sin cardiopatía predisponente en el período 2001-2014**

Para este análisis hemos seleccionado aquellos casos de EIVNI que acontecieron a partir del año 2001 y hasta el año 2014. En este período de tiempo se identificaron 155 casos de EIVNI, de los cuales 72 casos fueron en pacientes con cardiopatía predisponente (el 46,4%), y 83 casos en pacientes sin cardiopatía predisponente (el 53,6%).

Para la comparación de estos grupos hemos analizado las diferencias que presentan en sus características epidemiológicas (factores de riesgo y características clínicas), microbiológicas y pronósticas. Posteriormente hemos llevado a cabo un análisis de supervivencia en el seguimiento, que analiza la mortalidad total, mortalidad tardía, necesidad de cirugía tardía y probabilidad de desarrollar cualquier evento en el seguimiento (mortalidad o cirugía tardía).

#### **Características clínicas, factores de riesgo, microbiología y pronóstico en la fase activa**

En la tabla 30 se muestran las características epidemiológicas, clínicas y los factores de riesgo cardiológicos y no cardiológicos para la infección. La edad fue similar en ambos grupos, aproximadamente unos 60 años, y no hubo diferencias en lo referente al género. En los pacientes sin cardiopatía la localización más frecuente fue mitral.

No encontramos diferencias en la tasa de detección de vegetaciones por ecocardiografía transtorácica o transesofágica, pero los pacientes sin cardiopatía tenían un tamaño medio de las vegetaciones de mayor tamaño cuando se comparaban con las vegetaciones de los pacientes con cardiopatía.

Cuando se identificó una puerta de entrada, la más frecuente en los pacientes sin cardiopatía fue la vascular, con una proporción de casos en los pacientes con cardiopatía significativamente menor para este origen vascular de la infección. En los pacientes con cardiopatía la más frecuentemente identificada fue la gastrointestinal.

En los pacientes con cardiopatía predisponente la más frecuente fue la valvulopatía degenerativa, seguida por la congénita y la valvulopatía reumática.

Cuando se analizan los factores de riesgo no cardiológicos para la infección, tan solo se identifica el antecedente de catéter intravascular permanente como un factor de riesgo más frecuente en pacientes sin cardiopatía. Sin embargo, los pacientes sin cardiopatía sí presentaron con mayor frecuencia una adquisición de la infección en relación con la atención

## Resultados

sanitaria, pero cuando se analizaron por separado la adquisición nosocomial y no nosocomial no se identificaron diferencias entre ambos grupos.

**Tabla 30. Características clínicas, factores de riesgo cardiológicos y no cardiológicos en función de la presencia de cardiopatía predisponente en el período 2001-2014**

Variable estudiada	Sin cardiopatía	Con cardiopatía	p
Edad (años)	60,64 ± 15,08	59,06 ± 16,20	0,53
Sexo (varones)	53 (63,9)	54 (75)	0,134
Endocarditis previa	1 (1,2)	0 (0)	1
Localización de la infección			0,125
Mitral	46 (55,4)	31 (41,3)	
Aórtica	37 (44,6)	41 (56,9)	
Vegetaciones en ETT	67 (82,7)	58 (82,9)	0,982
Vegetaciones en ETE	66 (98,5)	56 (100)	1
Tamaño de la vegetación (mm)	13,83 ± 4,49	12,07 ± 4,32	0,032*
Puerta de entrada			
Dental	8 (9,6)	7 (10)	0,94
Respiratoria	1 (1,2)	1 (1,4)	1
Digestiva	5 (6)	9 (12,9)	0,144
Genitourinaria	5 (6)	5 (7,1)	1
Vascular	13 (15,6)	2 (2,7)	0,006*
Desconocida	51 (61,4)	41 (56,9)	0,845
Factores de riesgo cardiológicos (cardiopatía predisponente)			
Reumática	-	7 (4,5)	-
Degenerativa	-	44 (28,4)	-
Congénita	-	21 (13,5)	-
Factores de riesgo no cardiológicos (Comorbilidades)			
Catéter intravascular	13 (15,6)	2 (2,7)	0,006*
Insuficiencia renal	9 (11,1)	3 (4,3)	0,128
Patología digestiva	9 (11,1)	5 (7,2)	0,417
Inmunodeprimidos	5 (6,2)	1 (0,6)	0,216
Neoplasias	8 (9,9)	3 (4,3)	0,195
Diabetes Mellitus	6 (7,4)	2 (2,9)	0,289
Sondaje vesical permanente	2 (2,5)	0 (0)	0,5
Endocarditis relacionada con atención sanitaria	29 (35,4)	14 (19,4)	0,048*
Nosocomial	7 (8,4)	1 (1,3)	0,068
Nosohusial	22 (26,8)	13 (18)	0,288
Leyenda: variables expresadas como			
Variables cuantitativa continua: media ± desviación estándar			
Variables cualitativas: número (porcentaje)			
* Alcanza nivel significación p <0,05			

En la tabla 31 se muestran los datos referentes a la microbiología de la infección. Los microorganismos más frecuentes en los pacientes sin cardiopatía fueron los *Enterococcus* spp., que incluyen aquellos casos producidos por *Streptococcus bovis*. Los *Streptococcus* grupo viridans fueron los segundos microorganismos más frecuentes, seguidos por *Staphylococcus*

*aureus* y por los *Staphylococcus* coagulasa negativos. Cabe destacar que hasta un 18% de los casos en pacientes sin cardiopatía cursaron con hemocultivos negativos. Los microorganismo más frecuentes en los pacientes con cardiopatía fueron los *Streptococcus* grupo viridans, significativamente más frecuentes cuando se comparan con los pacientes sin cardiopatía. A este grupo le siguieron en frecuencia *Enterococcus* spp., y en tercer lugar *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativos en similar proporción.

**Tabla 31. Microbiología en pacientes con y sin cardiopatía predisponente en el período 2001-2014**

Microorganismo responsable	Sin cardiopatía	Con cardiopatía	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (17,1)	11 (15,5)	0,792
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativos	8 (9,8)	11 (15,5)	0,283
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	17 (20,7)	26 (36,6)	0,029*
<i>Enterococcus</i> spp. (incluye <i>Streptococcus bovis</i> )	18 (22)	13 (18,3)	0,576
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1 (1,2)	0 (0)	1
<i>Brucella</i> spp.	0 (0)	0 (0)	-
<i>Coxiella burnetii</i>	1 (1,2)	2 (2,8)	0,597
Hongos	2 (2,4)	1 (1,4)	1
Otros microorganismos	6 (7,3)	1 (1,4)	0,123
Hemocultivos negativos	16 (19,3)	6 (8,5)	0,078
Valores expresados como: número (porcentaje)			
* Alcanza nivel significación p <0,05			

En la tabla 32 se muestran las tasas de desarrollo de complicaciones, cirugía durante la fase activa y mortalidad hospitalaria. Los pacientes sin cardiopatía desarrollaron complicaciones severas en un porcentaje muy elevado (el 90%), y de forma más frecuente que los pacientes con cardiopatía. Esta diferencia se observó fundamentalmente a expensas de mayor probabilidad de desarrollar infección no controlada e insuficiencia renal, y una tendencia no significativa a desarrollar insuficiencia cardíaca en mayor medida que los pacientes con cardiopatías. La tasa de cirugía durante la fase activa fue similar para ambos grupos (dos tercios de los pacientes), y tampoco existieron diferencias en el momento de la cirugía. La causa más frecuente de la indicación quirúrgica fue la insuficiencia cardíaca en la gran mayoría de los casos, seguida por la infección no controlada y la embolia. En el grupo de pacientes sin cardiopatía observamos una mortalidad hospitalaria del 33%, aunque cuando se comparó con del grupo de pacientes con cardiopatía no se hallaron diferencias significativas.

**Tabla 32. Complicaciones, cirugía y mortalidad hospitalaria en pacientes con y sin cardiopatía predisponente en el período 2001-2014**

Variable estudiada	Sin cardiopatía	Con cardiopatía	p
Complicaciones severas (cualquier complicación)	74 (90,2)	53 (74,6)	0,01*
Insuficiencia cardíaca	60 (72,3)	43 (59,7)	0,098
Infección no controlada	24 (28,9)	10 (14,1)	0,027*
Embolismo	14 (16,9)	15 (21,1)	0,5
Neurológicas	21 (25,3)	14 (19,7)	0,410
Insuficiencia renal	8 (9,6)	1 (1,4)	0,039*
Absceso	15 (18,1)	13 (18,3)	0,970
Aneurisma micótico	2 (2,4)	1 (1,4)	1
Cirugía en la fase activa	55 (66,3)	45 (62,5)	0,625
Urgente	15 (18,1)	15 (20,8)	0,664
Electiva	40 (48,2)	30 (41,7)	0,415
Causa principal de la indicación quirúrgica			
Insuficiencia cardíaca	44 (77,2)	32 (69,6)	0,519
Infección no controlada	8 (14)	4 (8,7)	0,540
Embolismo	2 (3,5)	3 (6,5)	0,654
Microorganismo responsable	1 (1,8)	0 (0)	-
Cardiopatía	0 (0)	6 (13)	-
Otros	1 (1,8)	1 (2,2)	1
Mortalidad hospitalaria	28 (33,7)	16 (22,2)	0,113

### Análisis de supervivencia en función de la presencia de cardiopatía predisponente en el período 2001-2014

Realizamos un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, tanto para mortalidad total, para mortalidad en el seguimiento, necesidad de cirugía o la combinación de mortalidad o cirugía tardía. Utilizamos el test de log-rank para estudiar las diferencias entre los grupos de estudio.

En la figura 16 se muestran las curvas de supervivencia para mortalidad total comparando los pacientes con y sin cardiopatía predisponente en el período 2001-2014. La probabilidad de supervivencia a los 6 meses del diagnóstico fue del 67,4% para pacientes sin cardiopatía, por un 78,1% en pacientes con cardiopatía. Esta probabilidad se situaba al año de seguimiento en un 64,6% y un 78,1%, respectivamente. A los 5 años era del 56,6% en pacientes sin cardiopatía y del 67% en pacientes con cardiopatía. El análisis mediante el test de log-Rank mostraba una tendencia no significativa a una peor supervivencia en el grupo de pacientes sin cardiopatía ( $p = 0,089$ ).

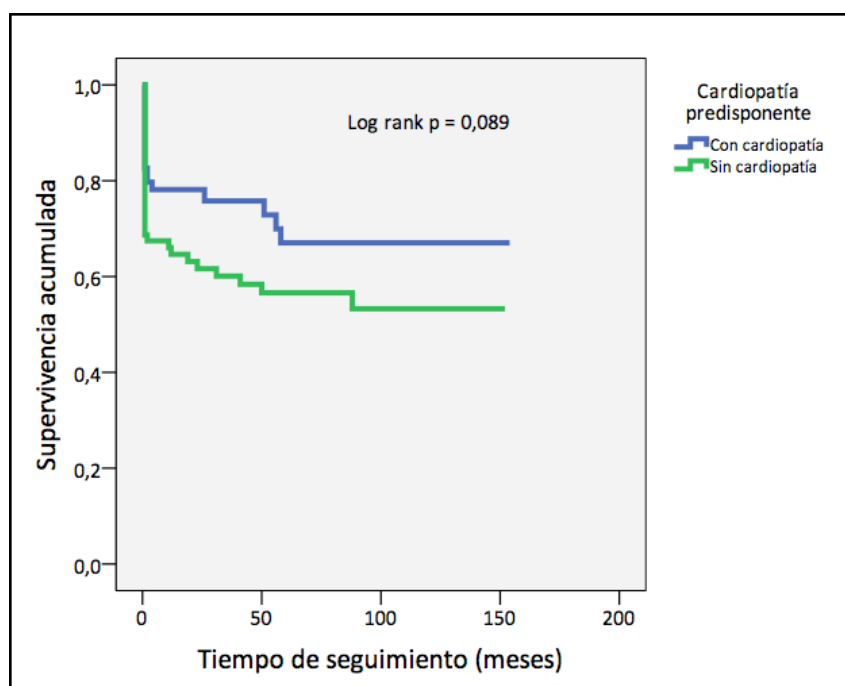


Figura 16. Curvas de supervivencia para mortalidad total en función de la presencia de cardiopatía predisponente en el período 2001-2014

Cuando se analizaba la mortalidad tardía en pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa no encontramos diferencias al comparar ambos grupos de estudio (en pacientes sin cardiopatía supervivencia al año del 95,7% y del 85,8% a los 5 años; en pacientes



---

## Resultados

con cardiopatía 98,2% año año y 84,2% a los 5 años, test log-Rank  $p = 0,783$ ), como puede observarse en las curvas de la figura 17.

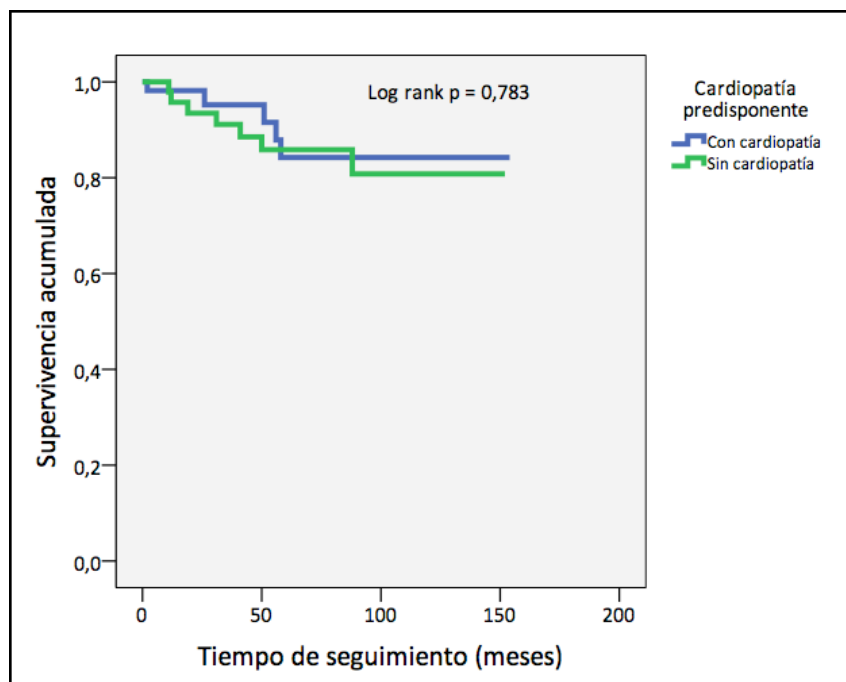


Figura 17. Curvas de supervivencia para mortalidad tardía en función de la presencia de cardiopatía predisponente en el período 2001-2014

Cuando analizamos la supervivencia libre de cirugía tardía se observa un bajo número de eventos (figura 18). En los pacientes sin cardiopatía tan solo hubo 4 pacientes que tuvieron que intervenir en el seguimiento (estaban libres de cirugía tardía el 94% al año y el 91,2% a los 5 años; ningún paciente tuvo que intervenir posteriormente). En el grupo de pacientes con cardiopatía hubo 7 eventos (libres de cirugía el 89,7% al año y el 82,7% a los 5 años; ningún paciente intervenido posteriormente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de cirugía tardía cuando se analizó mediante el test de log-Rank ( $p = 0,280$ ).

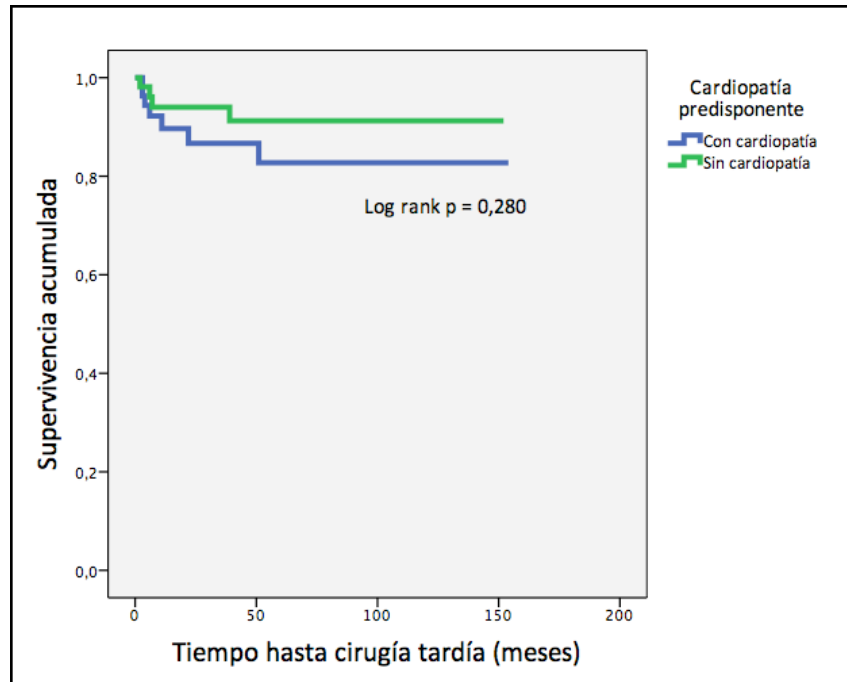


Figura 18. Curvas de supervivencia para cirugía tardía en función de la presencia de cardiopatía predisponente en el período 2001-2014

Al analizar la supervivencia libre de cualquier evento en el seguimiento (muerte o cirugía tardía), tampoco encontramos diferencias entre ambos grupos estudiados (figura 19, test log-Rank  $p = 0,649$ ). En pacientes sin cardiopatía fue del 89,9% al año y del 77,8% a los 5 años; en los pacientes con cardiopatía, del 88,1% y del 69,9%, respectivamente.

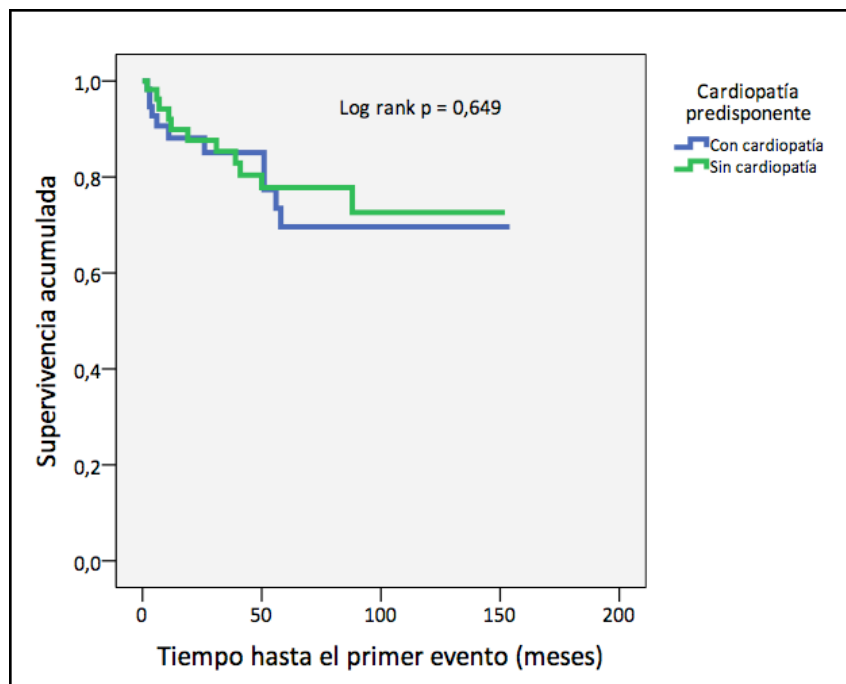


Figura 19. Curvas de supervivencia libre de eventos en función de la presencia de cardiopatía predisponente en el período 2001-2014

### Análisis de predictores de eventos en el período 2001-2014

Para analizar la posible influencia de la ausencia de una cardiopatía predisponente como posible factor protector o predictor de eventos hemos realizado: 1) un análisis de regresión logística múltiple para cirugía en la fase activa y mortalidad hospitalaria y 2) un análisis de regresión de Cox para mortalidad tardía, cirugía tardía o la combinación de muerte o cirugía tardía.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para analizar los posibles factores predictores de cirugía en la fase activa. Se incluyeron en el modelo aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante, y aquellas que se consideraron con significado clínico. Las variables que se incluyeron en el primer modelo fueron: la edad  $\geq 70$  años, el diámetro de las vegetaciones, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y el absceso.

El único factor predictor independiente de cirugía en la fase activa fue el desarrollo de insuficiencia cardíaca, mientras que la edad  $\geq 70$  años se mostró como un factor predecía de forma independiente una menor probabilidad de someterse a cirugía en la fase activa (tabla 33).

**Tabla 33. Factores predictores de cirugía en la fase activa en el período 2001-2014**

#### Análisis de regresión logística multivariante

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad $\geq 70$ años	0,263	0,13-0,531	<0,001	0,229	0,1 - 0,526	0,001
Insuficiencia cardíaca	9,947	4,6-21,509	<0,001	10,89	4,74 - 25,02	<0,001
Diámetro vegetaciones	1,115	1,009-1,232	0,033			
Absceso	3,026	1,079-8,484	0,035			
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio						

Para el análisis de los factores independientes predictores de mortalidad hospitalaria durante la fase activa de la infección hemos realizado un análisis de regresión logística múltiple, incluyendo en el modelo aquellas variables con significado clínico que en el análisis univariante mostraran un nivel de significación  $< 0,05$ . Las variables incluidas en el modelo fueron: la edad  $\geq 70$  años, las infecciones producidas por *Streptococcus* grupo viridans, los casos con hemocultivos negativos, la cirugía urgente, la cirugía electiva, el desarrollo de insuficiencia cardíaca, infección no controlada o insuficiencia renal.

## Resultados

Resultaron predictores independientes de mortalidad en la fase activa la insuficiencia cardíaca y la infección no controlada. La cirugía electiva se mostró como un factor predictor de una menor probabilidad de mortalidad hospitalaria. (tabla 32).

**Tabla 32. Factores predictores de mortalidad hospitalaria en el período 2001-2014.**

### Análisis de regresión logística multivariante

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad ≥ 70 años	1,026	1,001-1,052	0,04			
Portador catéter vascular	3,864	1,408-10,599	0,009			
<i>Streptococcus viridans</i>	0,24	0,087-0,658	0,006			
Hemocultivos negativos	3,3	1,286-8,47	0,013			
Insuficiencia cardíaca	2,955	1,256-6,951	0,013	4,78	1,851 - 12,347	0,001
Infección no controlada	4,813	2,146-10,795	<0,001	6,132	2,430 - 15,474	<0,001
Insuficiencia renal	10,216	2,031-51,377	0,005			
Cirugía electiva	0,343	0,16-0,733	0,006	0,232	0,099 - 0,546	0,001
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio						

La única variable que mostraba significación estadística en el modelo univariante de regresión de Cox para predecir el riesgo de cirugía tardía en el seguimiento fue la infección por *Enterococcus spp.*, que mostraba un HR de 4,643 (IC al 95% entre 1,414 - 15,187, con un nivel de significación p = 0,011), tabla 33.

**Tabla 33. Factores predictores de cirugía tardía en el período 2001-2014**

### Análisis de regresión de Cox

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<i>Enterococcus spp.</i>	4,643	1,414-15,187	0,011			
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: hazard ratio						

Ninguna variable estudiada mostraba significación estadística en el modelo univariante de regresión de Cox para predecir el riesgo de mortalidad tardía en el seguimiento.

Las únicas variable que mostraba significación estadística en el modelo univariante de regresión de Cox para predecir el riesgo de desarrollo de eventos en el seguimiento (muerte o cirugía tardía) fueron el antecedente de la intervención quirúrgica durante la fase activa y las infecciones producidas por *Enterococcus spp.*

El único predictor de desarrollo de eventos en el seguimiento fue la infección producida por *Enterococcus* spp., mientras que someterse a cirugía durante la fase activa de la infección se mostró como un factor protector para el desarrollo de eventos en el seguimiento (tabla 34).

**Tabla 34. Factores predictores de eventos en el seguimiento (muerte o cirugía tardía) en el período 2001-2014**

**Análisis de regresión de Cox**

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Cirugía fase activa	0,307	0,131-0,718	0,006	0,377	0,159 - 0,895	0,027
<i>Enterococcus</i> spp.	3,385	1.46-7,847	0,004	2,804	1,189 - 6,612	0,018
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: hazard ratio						

#### 4.1.7. Análisis comparativo en el grupo de pacientes sin cardiopatía

Para analizar los posibles cambios epidemiológicos, clínicos y pronósticos que han podido acontecer en aquellos pacientes que sufren un episodio de EIVNI en ausencia de una cardiopatía predisponente (109 casos en nuestra serie) hemos dividido la serie en dos períodos de tiempo. El primer período incluye los casos diagnosticados entre los años 1987 y 2000 (26 casos); el segundo período incluye los casos entre los años 2001 y 2014 (83 casos).

#### Características clínicas, factores de riesgo, microbiología y pronóstico en la fase activa

En la tabla 35 se muestra la comparación de las características epidemiológicas, clínicas y factores de riesgo no cardiológicos entre los dos períodos de estudio en los pacientes con EIVNI sin cardiopatía.

**Tabla 35. Características clínicas, factores de riesgo cardiológicos y no cardiológicos función del período de estudio en pacientes sin cardiopatía**

Variable estudiada	1987-2000	2001-2014	p
Edad (años)	41,5 ± 21,1	60,6 ± 15,1	<0,001*
Sexo (varones)	19 (73,1)	53 (63,9)	0,386
Endocarditis previa	0 (0)	1 (1,2)	1
Localización de la infección			
Mitral	16 (61,5)	46 (55,4)	0,583
Aórtica	10 (38,5)	37 (44,6)	0,583
Vegetaciones en ETT	22 (84,6)	67 (82,7)	1
Vegetaciones en ETE	17 (100)	66 (98,5)	1
Tamaño de la vegetación (mm)	10,7 ± 2,9	13,8 ± 4,5	0,003*
Puerta de entrada			
Dental	0 (0)	8 (9,6)	0,194
Respiratoria	0 (0)	1 (1,2)	1
Digestiva	2 (7,7)	5 (6)	0,671
Genitourinaria	0 (0)	5 (6)	0,335
Vascular	1 (3,8)	18 (21,7)	0,04*
Desconocida	23 (88,5)	46 (55,4)	0,002*
Factores de riesgo no cardiológicos (Comorbilidades)			
Catéter intravascular	1 (3,8)	13 (15,7)	0,18
Insuficiencia renal	2 (7,6)	9 (10,8)	1
Patología digestiva	3 (11,4)	15 (18,1)	0,554
Inmunodeprimidos	1 (3,8)	9 (10,8)	0,446
Neoplasias	3 (11,4)	7 (8,4)	0,699
Diabetes Mellitus	2 (7,6)	6 (7,2)	1
Sondaje vesical permanente	1 (3,8)	2 (2,4)	0,562
Endocarditis relacionada con atención sanitaria	6 (23,1)	38 (45,8)	0,039*
Nosocomial	1 (3,8)	10 (12,2)	0,291
Nosohusial	5 (19,2)	28 (33,7)	0,160
Leyenda: variables expresadas como			
Variables cuantitativa continua: media ± desviación estándar			
Variables cualitativas: número (porcentaje)			
* Alcanza nivel significación p <0,05			

La edad aumento de forma muy significativa entre el primer y el segundo período, casi 20 años de media, desde los  $41,5 \pm 21$  años hasta los  $60,6 \pm 15,1$  años, y continua siendo más frecuente en el sexo masculino (proporción 2:1). En el segundo período las vegetaciones fueron de mayor tamaño (de media casi 3 mm más grandes), y disminuyó el porcentaje de casos en los que no se identificó una puerta de entrada (88,5% en el primer período por el 55,4% en el segundo período). Había más casos en los que se identificó un acceso vascular como puerta de entrada, sin diferencias en el resto. Los factores de riesgo no cardiológicos para la infección también fueron más frecuentes, con mayores porcentajes de antecedentes de catéter intravascular, insuficiencia renal, patología digestiva e inmunodeprimidos (que no mostraban diferencias cuando se analizaron cada una de ellas por separado). Los pacientes del segundo período presentaron con mayor frecuencia episodios de EI relacionada con la atención sanitaria (45,8% vs 32,1%). No encontramos diferencias en la localización de la infección ni el porcentaje de casos en los que se detectaron vegetaciones por ecocardiograma (ya fuera transtorácico o transesofágico).

La etiología microbiológica se muestra en la tabla 36. En el período 2001-2014 los microorganismos más frecuentes fueron los *Enterococcus* spp. (incluyen los casos por *Streptococcus bovis*), seguidos por los *Streptococcus* del grupo viridans y los *Staphylococcus aureus*. En este punto observamos que existió una tendencia no significativa a una mayor proporción de infecciones por *Streptococcus* del grupo viridans (20,7% en el período 2001-2014 por un 7,7% entre 1987-2000). Por el contrario, la proporción de infecciones por *Staphylococcus aureus* disminuyó en este segundo período (del 30,8% entre 1987-2000 al 17,1% entre 2001-2014), pero también de forma no significativa. No hubo diferencias en la tasa de EI con hemocultivos negativos.

**Tabla 36. Microbiología de la infección en función del período de estudio en pacientes sin cardiopatía**

Microorganismo responsable	1987-2000	2001-2014	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (30,8)	14 (17,1)	0,131
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	1 (3,8)	8 (9,8)	0,684
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	2 (7,7)	17 (20,7)	0,152
<i>Enterococcus</i> spp. (incluye <i>Streptococcus bovis</i> )	7 (26,9)	18 (22)	0,6
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1 (3,8)	1 (1,2)	0,425
<i>Brucella</i> spp.	1 (3,8)	0 (0)	0,241
<i>Coxiella burnetii</i>	1 (3,8)	1 (1,2)	0,425
Hongos	1 (3,8)	2 (2,4)	0,566
Otros microorganismos	1 (3,8)	6 (7,3)	1
Hemocultivos negativos	3 (11,5)	16 (19,3)	0,554
Valores expresados como: número (porcentaje)			



## Resultados

Los pacientes del período 2001-2014 presentaron con mayor frecuencia complicaciones severas (89,1%, por un 65,4% en el período 1987-2000), como puede verse en la tabla 30. Esta diferencia fue a expensas de una mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca (72,3% vs 34,6%) y de infección no controlada (28,9% vs 3,8%). No encontramos diferencias en el resto de complicaciones estudiadas (tabla 37).

**Tabla 37. Complicaciones, cirugía y mortalidad hospitalaria según el período de estudio en pacientes sin cardiopatía**

Variable estudiada	1987-2000	2001-2014	p
Complicaciones severas (cualquier complicación)	17 (65,4)	74 (89,1)	0,002*
Insuficiencia cardíaca	9 (34,6)	60 (72,3)	0,001*
Infección no controlada	1 (3,8)	24 (28,9)	0,008*
Embolismo	7 (26,9)	14 (16,9)	0,257
Neurológicas	5 (19,2)	21 (25,3)	0,526
Insuficiencia renal	2 (7,7)	8 (9,6)	1
Absceso	4 (16)	15 (18,1%)	1
Aneurisma micótico	0 (0)	2 (2,4)	1
Cirugía en la fase activa	9 (34,6)	55 (66,3)	0,004*
Urgente	5 (19,2)	15 (18,1)	1
Electiva	4 (15,4)	40 (48,2)	0,003*
Causa principal de la indicación quirúrgica			
Insuficiencia cardíaca	6 (66,7)	44 (77,2)	0,676
Infección no controlada	2 (22,2)	8 (14)	0,616
Embolismo	0 (0)	2 (3,5)	1
Microorganismo responsable	0 (0)	1 (1,8)	1
Otros	1 (11,1)	2 (2,6)	0,325
Mortalidad hospitalaria	4 (15,4)	30 (36,1)	0,046*

La tasa de cirugía durante la fase activa de la infección fue superior en el segundo período (66,3% vs 34,6%), a expensas fundamentalmente de una mayor proporción de pacientes intervenidos de forma electiva (48% vs 15,4%). En ambos períodos la causa más frecuente de la indicación quirúrgica fue el desarrollo de insuficiencia cardíaca en más de dos tercios de los casos. La mortalidad hospitalaria fue mucho más elevada en el grupo de pacientes del segundo período (un 36,1% vs 15,4%,  $p = 0,046$ ).

### Análisis de supervivencia en función del período de estudio

Realizamos un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, tanto para mortalidad total, para mortalidad en el seguimiento, necesidad de cirugía o la combinación de mortalidad o cirugía tardía. Utilizamos el test de log-rank para estudiar las diferencias entre los grupos de estudio.

En la figura 20 se muestran las curvas de supervivencia para mortalidad total. Al mes del diagnóstico la probabilidad de supervivencia en el período 2001-2014 era del 67,5%, por un 84,6% en el primer período. Al año esta probabilidad descendía hasta un 63,5% para el segundo período y se mantenía igual en el primero. A los 5 años la probabilidad era del 54,% y del 76,9%, respectivamente. El test de log-rank no mostró una diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,126$ ).

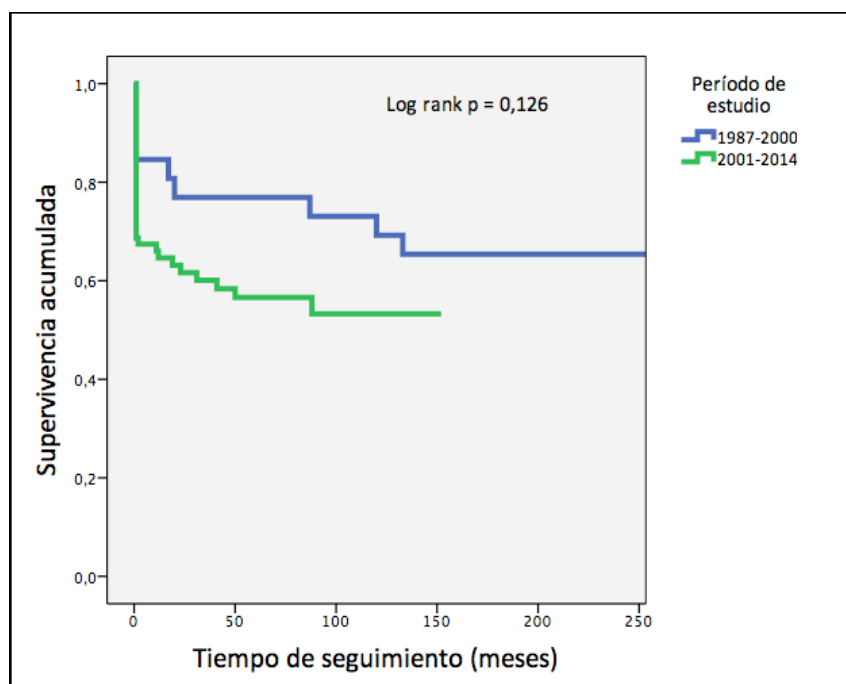


Figura 20. Curvas de supervivencia para mortalidad total en función del período de estudio en pacientes sin cardiopatía

Las curvas de supervivencia para mortalidad tardía se muestran en la figura 21. La probabilidad de supervivencia para pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa fue del 95,7% al año del diagnóstico para los pacientes del período 2001-2014, y del 95,% para los del período 1987-2000. A los 5 años fue del 85,8% y del 90,9%, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (test log-rank  $p = 0,843$ ).

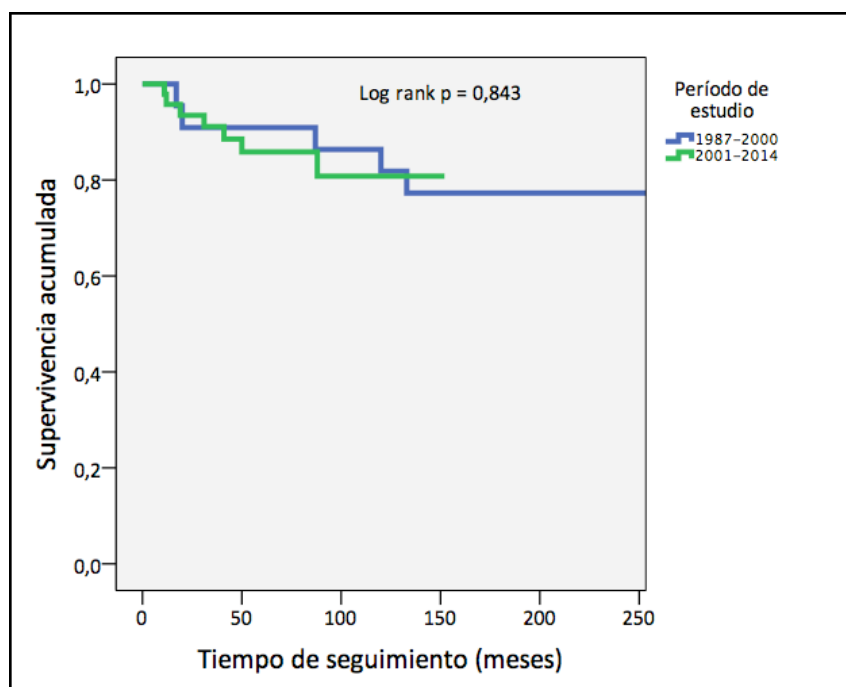


Figura 21. Curvas de supervivencia para mortalidad tardía en función del período de estudio en pacientes sin cardiopatía

La probabilidad de no tener que someterse a cirugía tardía en el seguimiento fue del 94% al año en el segundo período, y del 100% en el primero. A los 5 años era del 91,2% y del 100%, respectivamente (figura 22). No hubo diferencias entre ambas probabilidades (test log-rank  $p = 0,186$ ).

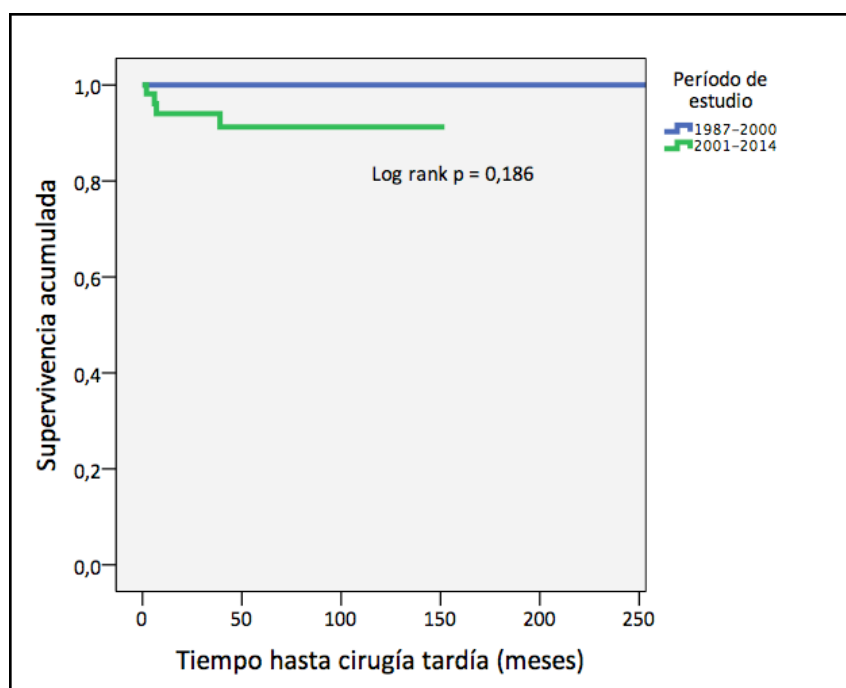


Figura 22. Curvas de supervivencia para cirugía tardía en función del período de estudio en pacientes sin cardiopatía

En la figura 23 se muestra finalmente la supervivencia libre de cualquier evento (muerte o cirugía tardía) en el seguimiento en pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa. Al año fue del 89,9% en el período 2001-2014 y del 100% en el período 1987-2000. A los 5 años era del 77,8% y del 90,9%, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas (test log-rank  $p = 0,341$ ).

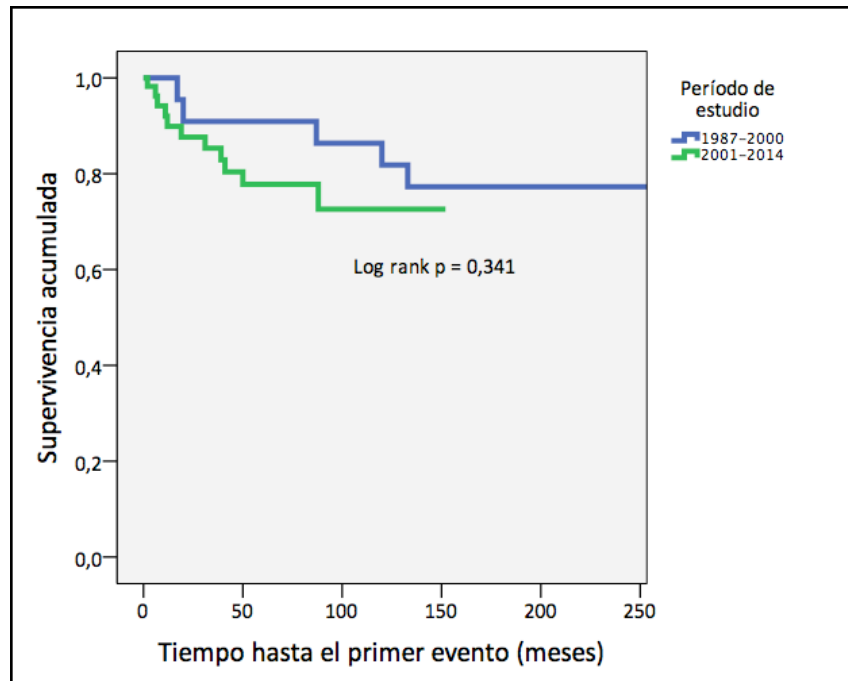


Figura 23. Curvas de supervivencia libre de eventos en función del período de estudio en pacientes sin cardiopatía

### Análisis de predictores de eventos en pacientes sin cardiopatía

Hemos realizado un análisis de predictores de eventos en el grupo de pacientes sin cardiopatía, en el que también analizaremos si la pertenencia a uno de los dos períodos de estudio predice el desarrollo de eventos. Para ello hemos realizado: 1) un análisis de regresión logística múltiple para cirugía en la fase activa y mortalidad hospitalaria y 2) un análisis de regresión de Cox para cirugía tardía, mortalidad tardía o la combinación de muerte o cirugía tardía.

Mediante análisis de regresión logística múltiple hemos analizado la presencia de predictores de cirugía en la fase activa de la infección en el grupo de pacientes sin cardiopatía. En el modelo multivariante se incluyeron aquellas variables con significado clínico que mostraron significación estadística en el análisis univariante: el tamaño de las vegetaciones, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y el absceso intracardíaco. Fueron predictores independientes de cirugía en la fase activa el desarrollo de insuficiencia cardíaca y el absceso intracardíaco (tabla 38).

**Tabla 38. Factores predictores de cirugía en la fase activa en pacientes sin cardiopatía.**

#### Análisis de regresión logística multivariante

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Tamaño vegetaciones	1,226	1,054-1,427	0,008			
Insuficiencia cardíaca	22,393	8,026-62,474	<0,001	23,312	7,917 - 68,643	<0,001
Absceso	7,596	1,656-34,838	0,009	6,563	1,075 - 40,073	0,042
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio						

Para analizar los factores predictores de mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes sin cardiopatía realizamos un análisis de regresión logística múltiple. Las variables incluidas en el modelo multivariante y que mostraron significación en el análisis univariante fueron: la edad  $\geq$  a 70 años, la localización aórtica de la infección, la infección no controlada y el desarrollo de insuficiencia renal aguda. Fueron factores predictores independientes de mortalidad hospitalaria una edad  $\geq$  a 70 años y el desarrollo de infección no controlada como complicación (tabla 39).

**Tabla 39. Factores predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes sin cardiopatía.****Análisis de regresión logística multivariante.**

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad ≥ 70 años	3,114	1,293-7,498	0,011	3,98	1,491 - 10,624	0,006
Localización aórtica	0,402	0,165-0,979	0,045			
Infección no controlada	5,912	2,261-15,455	<0,001	7,191	2,557 - 20,221	<0,001
Insuficiencia renal	4,212	1,101-16,116	0,036			
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio						

La única variable que se mostró como un factor predictor de cirugía tardía en el seguimiento en el análisis de regresión de Cox fue la infección causada por *Enterococcus* spp., con un valor para la HR (hazard ratio) de 14,22, con un intervalo de confianza al 95% entre 1,611 - 129,108, con un valor de p = 0,017 (tabla 40).

**Tabla 40. Factores predictores de cirugía tardía en pacientes sin cardiopatía****Análisis de regresión de Cox**

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<i>Enterococcus</i> spp.	14,22	1,611-129,108	0,017			
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: hazard ratio						

En el análisis de factores predictores de mortalidad tardía no encontramos ninguna variable que se asociara significativamente a una mayor o menor probabilidad de mortalidad tardía en el seguimiento.

Las variables que alcanzaron significación en el análisis univariante fueron la edad ≥ a 70 años y las infección producida por *Enterococcus* spp.. Al realizar el análisis multivariante la única variable que se mostró como factor predictor independiente de mortalidad o cirugía tardía en el seguimiento fue la infección por *Enterococcus* spp., con una HR de 3,748, intervalo de confianza al 95% de 1,443-9,731, con un valor de p = 0,007, (tabla 41)

**Tabla 41. Factores predictores de cirugía tardía en pacientes sin cardiopatía****Análisis de regresión de Cox**

Variable	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad ≥ 70 años	3,125	1,011-9,665	0,048			
<i>Enterococcus</i> spp.	3,748	1,443-9,731	0,007	3,748	1,443-9,731	0,007
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: hazard ratio						

#### **4.1.8. Análisis comparativo en función de la edad en pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo**

Para realizar este análisis hemos dividido a los pacientes de la serie global en dos grupos en función de su edad en el momento del diagnóstico. Se estableció como punto de corte una edad  $\geq$  a 70 años, puesto que en los análisis anteriores ha demostrado ser un factor predictor de eventos, tanto en la serie global como en pacientes sin cardiopatía predisponente. De los 257 pacientes de la serie, 193 eran menores de 70 años (el 75,5%), mientras que los 64 restantes (24,5%) presentaban una edad igual o mayor a los 70 años.

#### **Características clínicas, factores de riesgo, microbiología y pronóstico en la fase activa en la serie global**

Las características clínicas, factores de riesgo cardiológicos, factores de riesgo no cardiológicos y los episodios relacionados con atención sanitaria se muestran en la tabla 42. Los pacientes de mayor edad presentaron una localización más frecuentemente mitral (64,1% frente al 45,6%), y presentaban una mayor proporción de enfermedad valvular degenerativa (50% vs 22,8%) y de ausencia de cardiopatía predisponente (50% vs 39,9%). Se comprobó una tendencia no significativa en la detección más frecuente de vegetaciones en el ecocardiograma transtorácico. Se identificó una puerta de entrada digestiva para la infección de una proporción más elevada, y tenían mayor porcentaje de factores de riesgo no cardiológicos. Presentaban también una mayor proporción de endocarditis relacionada con atención sanitaria (41,8% vs 23,6%), a expensas fundamentalmente de mayor frecuencia en las endocarditis no nosocomiales (nosohusiales).

**Tabla 42. Características clínicas, factores de riesgo cardiológicos y no cardiológicos en función de la edad en la serie global**

Variable estudiada	< 70 años	≥70 años	p
Sexo (varones)	139 (72)	38 (59)	0,058
Endocarditis previa	3 (2)	0 (0)	0,575
Localización de la infección			
Mitral	88 (45,6)	41 (64,1)	0,01
Aórtica	105 (54,4)	23 (35,9)	0,01
Vegetaciones en ETT	141 (73)	59 (92)	0,056
Vegetaciones en ETE	60 (100)	23 (96)	0,286
Tamaño de la vegetación (mm)	12,1 ± 4	12,8 ± 4	0,231
Puerta de entrada			
Dental	24 (12,6)	3 (4,7)	0,075
Respiratoria	2 (1,1)	0 (0)	1
Digestiva	7 (3,7)	9 (14,1)	0,006*
Genitourinaria	9 (4,7)	4 (6,3)	0,743
Vascular	13 (6,7)	8 (12,5)	0,145
Desconocida	138 (72,7)	40 (62,5)	0,234
Factores de riesgo cardiológicos (cardiopatía predisponente)			<0,001
Reumática	31 (16,1)	0 (0)	
Degenerativa	44 (22,8)	32 (50)	
Congénita	41 (21,2)	0 (0)	
Ausencia de cardiopatía	77 (39,9)	32 (50)	
Factores de riesgo no cardiológicos (Comorbilidades)			
Catéter intravascular	10 (5,3)	8 (12,5)	0,086
Insuficiencia renal	12 (6,2)	7 (11,3)	0,347
Patología digestiva	21 (11,3)	3 (5,7)	0,380
Inmunodeprimidos	12 (6,2)	1 (1,9)	0,422
Neoplasias	8 (4,1)	8 (13,2)	0,053
Diabetes Mellitus	8 (4,1)	5 (7,5)	0,454
Sondaje vesical permanente	0 (0)	3 (4,6)	0,014*
Endocarditis relacionada con atención sanitaria			
Nosocomial	26 (23,6)	27 (41,8)	0,016*
Nosohusial	13 (6,6)	5 (7,3)	1
Nosohusial	33 (17)	22 (34,5)	0,012*
Leyenda: variables expresadas como			
Variables cuantitativa continua: media ± desviación estándar			
Variables cualitativas: número (porcentaje)			
* Alcanza nivel significación p <0,05			

La etiología microbiológica de la infección se muestra en la tabla 43. Los microorganismos más frecuentemente implicados en el grupo de pacientes de mayor edad fueron los *Enterococcus* spp (incluye *Streptococcus bovis*), seguidos por los *Streptococcus* del grupo viridans y por *Staphylococcus aureus*. En los pacientes más jóvenes fueron los *Streptococcus* del grupo viridans lo más frecuentes, seguidos por *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre ambos grupos.



Tabla 43. Microbiología de la infección en función de la edad en la serie global

Microorganismo responsable	< 70 años	≥70 años	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	37 (19,5)	10 (15,6)	0,493
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	18 (9,5)	6 (9,4)	0,981
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	53 (27,9)	15 (23,4)	0,486
<i>Enterococcus</i> spp. (incluye <i>Streptococcus bovis</i> )	32 (16,8)	16 (25)	0,149
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	6 (3,2)	1 (1,6)	0,638
<i>Brucella</i> spp.	3 (1,6)	0 (0)	0,574
<i>Coxiella burnetii</i>	5 (2,6)	1 (1,6)	1
Hongos	3 (1,6)	1 (1,6)	1
Otros microorganismos	8 (4,2)	3 (4,7)	1
Hemocultivos negativos	25 (13,2)	11 (17,2)	0,424
Valores expresados como: número (porcentaje)			

En la tabla 44 se muestran las complicaciones, la tasa cirugía durante la fase activa y la mortalidad hospitalaria. Ambos grupos presentan una tasa de complicaciones severas elevada, por encima del 50%, siendo la insuficiencia cardíaca la más frecuente. En los pacientes más jóvenes se sigue por las complicaciones embólicas y neurológicas, y en cuarto lugar la infección no controlada. En los de mayor edad la incidencia de estas tres complicaciones es prácticamente similar, en torno a un 17-18%. No se encontraron diferencias cuando se compararon ambos grupos.

**Tabla 44. Complicaciones, cirugía y mortalidad hospitalaria en función de la edad en la serie global**

Variable estudiada	< 70 años	≥70 años	p
Complicaciones severas (cualquier complicación)	153 (80,5)	48 (75)	0,347
Insuficiencia cardíaca	113 (58,9)	37 (57,8)	0,884
Infección no controlada	35 (18,3)	11 (17,2)	0,838
Embolismo	47 (24,6)	11 (17,2)	0,220
Neurológicas	42 (22)	12 (18,8)	0,583
Insuficiencia renal	13 (6,8)	5 (7,8)	0,781
Absceso	34 (17,9)	8 (12,5)	0,315
Aneurisma micótico	6 (3,1)	0 (0)	0,342
Cirugía en la fase activa	123 (63,7)	28 (43,8)	0,005*
Urgente	42 (21,8)	10 (15,6)	0,290
Electiva	81 (42)	18 (28,1)	0,049*
Causa principal de la indicación quirúrgica			
Insuficiencia cardíaca	84 (67,7)	25 (83,3)	0,092
Infección no controlada	17 (13,7)	2 (6,7)	0,371
Embolismo	6 (4,8)	1 (3,3)	1
Microorganismo responsable	2 (1,6)	0 (0)	1
Cardiopatía	8 (6,5)	2 (6,7)	1
Otros	7 (5,6)	0 (0)	0,198
Mortalidad hospitalaria	40 (20,7)	25 (39,1)	0,003*
Leyenda: variables expresadas como número (porcentaje)			
* Alcanza nivel significación p <0,05			

La tasa de cirugía en la fase activa fue menor en los pacientes de mayor edad, que también presentaron una menor proporción de cirugía electiva. La indicación más frecuente para la cirugía fue la insuficiencia cardíaca en ambos grupos, que presentaba una tendencia no significativa a ser más frecuente en el grupo de pacientes de mayor edad. La mortalidad hospitalaria fue prácticamente el doble en los pacientes más añosos.

### Análisis de supervivencia en función del grupo de edad en la serie global

Realizamos un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, tanto para mortalidad total, para mortalidad en el seguimiento, necesidad de cirugía o la combinación de mortalidad o cirugía tardía. Utilizamos el test de log-rank para estudiar las diferencias entre los grupos de estudio.

La probabilidad de supervivencia al año del diagnóstico fue del 57,1% para los pacientes de mayor edad, por un 79,9% en el grupo de los más jóvenes (figura 24). A los 5 años era del 44% y del 72,4%, respectivamente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (test log-rank  $p < 0,001$ ).

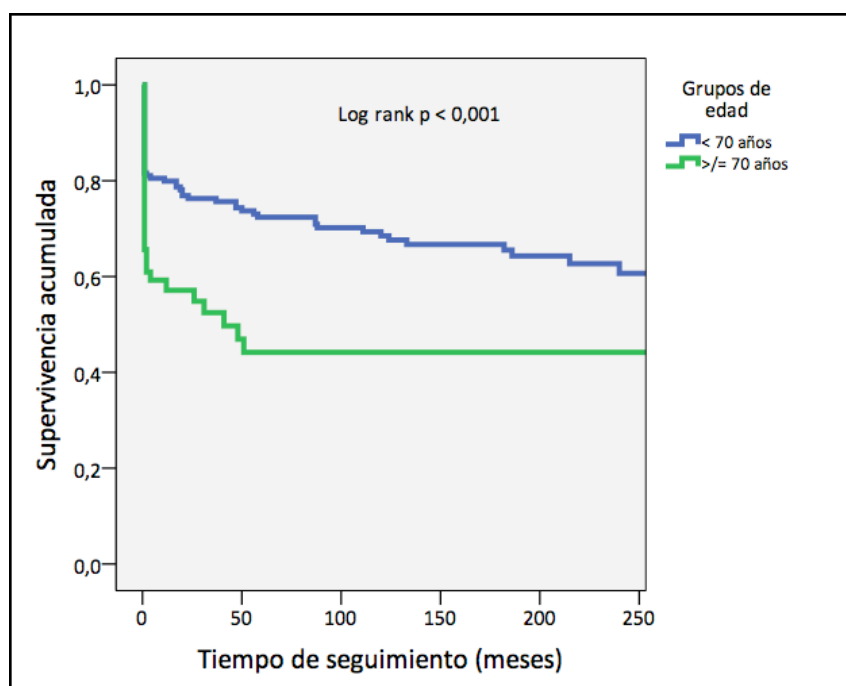


Figura 24. Curvas de supervivencia para mortalidad total en función de la edad en la serie global

En supervivientes a un episodio de EI, la probabilidad de supervivencia para los pacientes  $\geq 70$  años fue del 94%, por un 99,3% en los  $< 70$  años. A los 5 años era del 72,7% y del 90,6%, respectivamente (figura 25). Estas diferencias mostraron una tendencia no significativa (test log-rank con  $p = 0,061$ ).

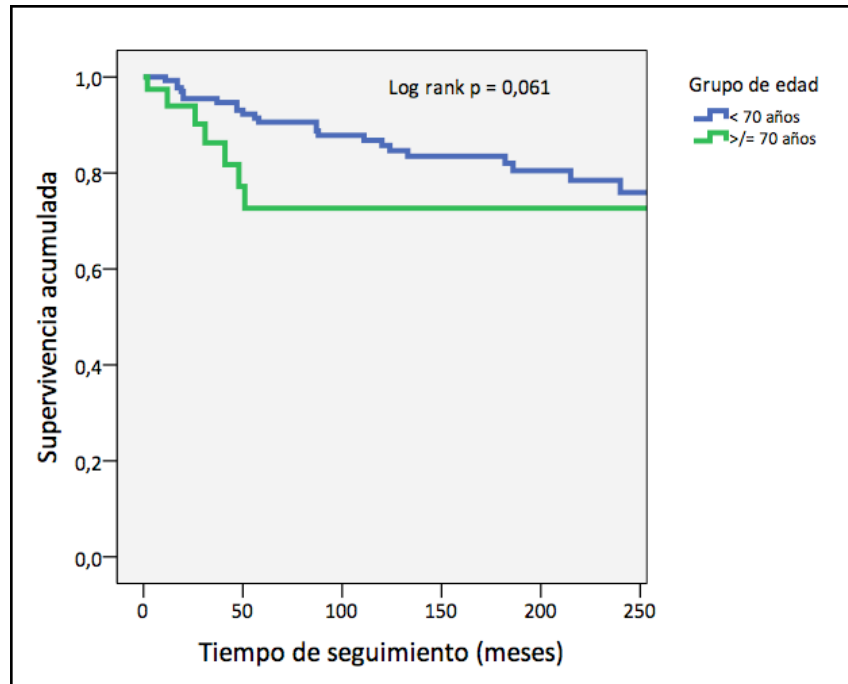


Figura 25. Curvas de supervivencia para mortalidad tardía en función de la edad en la serie global

Las curvas de supervivencia para cirugía tardía se muestran en la figura 26. La probabilidad de encontrarse libre de cirugía tardía en el grupo de pacientes de mayor edad fue del 93,4% al año y del 84,4% a los 5 años, por un 94,4% y un 88,4% en el grupo de pacientes más jóvenes, respectivamente. No hubo diferencias entre ambos grupos (test log-rank  $p = 0,973$ ).

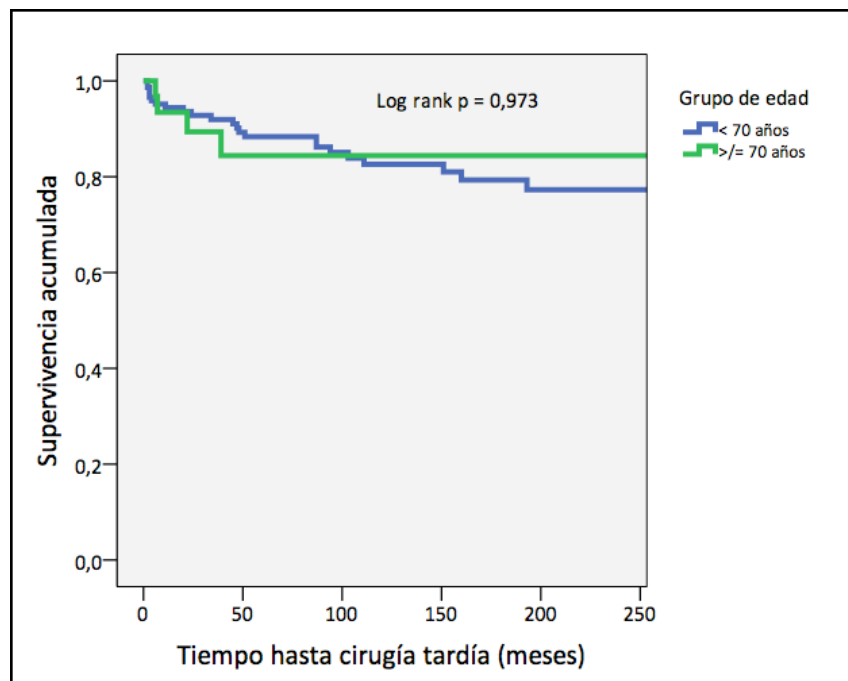


Figura 26. Curvas de supervivencia para cirugía tardía en función de la edad en la serie global

---

## Resultados

Finalmente en la figura 27 se muestran las curvas de supervivencia para eventos en el seguimiento (muerte o cirugía tardía) en pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa. Para el grupo de pacientes  $\geq 70$  años, la probabilidad de encontrarse libre de eventos al año fue del 86% al año y del 61,5% a los 5 años, por un 94% y 81,4% en los pacientes más jóvenes, respectivamente. El test de log Rank no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,130$ ).

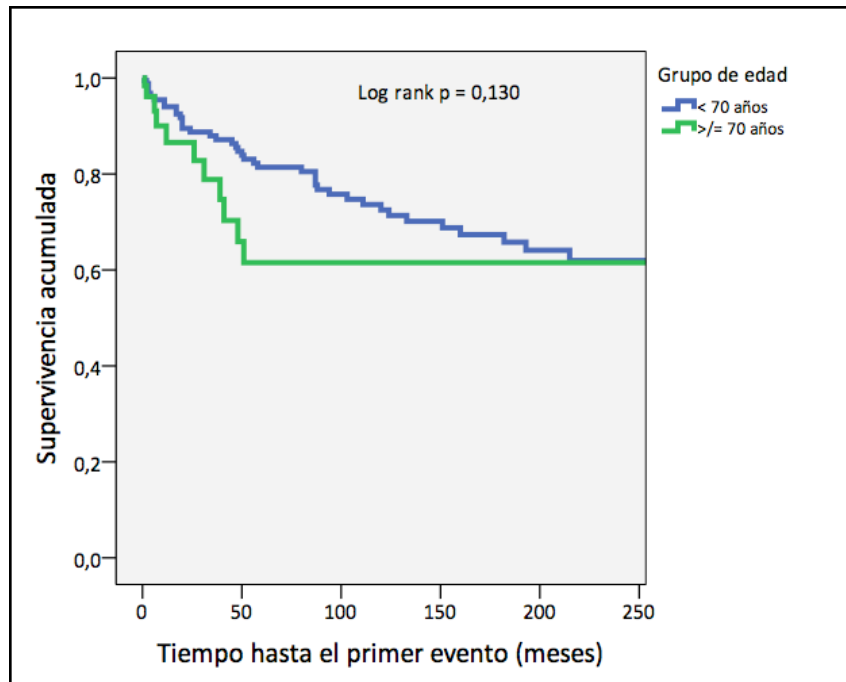


Figura 27. Curvas de supervivencia libre de eventos en función de la edad en la serie global

#### **4.1.9. Análisis comparativo en función de la edad en pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo sin cardiopatía**

Hemos realizado un análisis similar al apartado 4.1.7 en el grupo de pacientes sin cardiopatía, dividiéndolos en función de una edad  $\geq$  a 70 años. De los 109 pacientes sin cardiopatía en la serie global, el 70,6% eran menores de 70 años (77 pacientes), y el 29,4% restante  $\geq$  70 años (32 pacientes).

#### **Características clínicas, factores de riesgo, microbiología y pronóstico en la fase activa en pacientes sin cardiopatía**

En la tabla 45 se muestran las características clínicas, factores de riesgo para la infección y los episodios relacionados con la atención sanitaria. Observamos una tendencia al aumento en la proporción de mujeres en el grupo de más edad (un 72% de varones en el primer grupo por un 59% en los  $\geq$  70 años), y también a que se detectaran con mayor frecuencia vegetaciones en el ecocardiograma transtorácico, aunque no llegaron a la significación estadística. La localización de la infección fue más frecuentemente mitral en el grupo de pacientes de mayor edad (64% por un 45,6%,  $p = 0,01$ ), aunque el tamaño de las vegetaciones fue similar en ambos grupos. No se consiguió identificar una puerta de entrada para la infección en la mayoría de los casos (más del 60%), sin diferencias en la comparación entre ambos grupos. La prevalencia de factores de riesgo no cardiológicos fue elevada en los dos grupos, más del 50%. En los más jóvenes fueron el catéter intravascular, la insuficiencia renal y la patología digestiva lo más frecuentes, mientras que entre los mayores de 70 años fueron el catéter, la insuficiencia renal y las neoplasias. No hubo diferencias entre la frecuencia de estas comorbilidades entre ambos grupos. El porcentaje de episodios que se relacionó con la atención sanitaria fue similar en ambos grupos, alrededor del 30-40%.

## Resultados

**Tabla 45. Características clínicas, factores de riesgo cardiológicos y no cardiológicos en función de la edad en pacientes sin cardiopatía**

Variable estudiada	< 70 años	≥70 años	p
Sexo (varones)	55 (71)	17 (53)	0,066
Endocarditis previa	1 (1)	0 (0)	1
Localización de la infección			
Mitral	38 (49,4)	24 (75)	0,014*
Aórtica	39 (50,6)	8 (25)	0,014*
Vegetaciones en ETT	59 (76)	30 (93)	0,056
Vegetaciones en ETE	60 (100)	23 (96)	0,286
Tamaño de la vegetación (mm)	12,8 ± 4	13,4 ± 3	0,585
Puerta de entrada			
Dental	6 (7,8)	2 (6,3)	1
Respiratoria	1 (1,3)	0 (0)	1
Digestiva	5 (6,5)	2 (6,3)	1
Genitourinaria	2 (2,6)	3 (9,4)	0,15
Vascular	8 (10,3)	5 (15,6)	0,442
Desconocida	55 (71,4)	20 (62,5)	0,359
Factores de riesgo no cardiológicos (Comorbilidades)			
Catéter intravascular	8 (10,4)	5 (15,6)	0,519
Insuficiencia renal	9 (11,8)	3 (9,3)	1
Patología digestiva	12 (15,5)	1 (3,1)	0,143
Inmunodeprimidos	6 (7,7)	1 (3,1)	0,646
Neoplasias	4 (5,1)	5 (15,6)	0,139
Diabetes Mellitus	4 (5,1)	3 (10)	0,665
Sondaje vesical permanente	1 (1,2)	1 (3,1)	0,517
Endocarditis relacionada con atención sanitaria	17 (33)	12 (39)	0,621
Nosocomial	5 (10)	2 (7)	0,705
Nosohusial	12 (24)	10 (32)	0,387
Leyenda: variables expresadas como			
Variables cuantitativa continua: media ± desviación estándar			
Variables cualitativas: número (porcentaje)			
* Alcanza nivel significación p <0,05			

En la tabla 46 mostramos los resultados al comparar la etiología microbiológica de la infección. Los microorganismos más frecuentes entre los pacientes de mayor edad fueron por este orden: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo viridans. No encontramos diferencias estadísticamente significativas al compararlos con los pacientes más jóvenes, que presentaban una distribución similar en cuanto a los microorganismos más frecuentes.

**Tabla 46. Microbiología de la infección en función de la edad en pacientes sin cardiopatía**

Microorganismo responsable	< 70 años	≥70 años	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (21)	6 (19)	0,786
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	6 (7,9)	3 (9,4)	1
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	15 (19,7)	4 (12,5)	0,367
<i>Enterococcus</i> spp. (incluye <i>Streptococcus bovis</i> )	18 (23,7)	7 (21,9)	0,839
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1 (1,3)	1 (3,1)	0,507
<i>Brucella</i> spp.	1 (1,3)	0 (0)	1
<i>Coxiella burnetii</i>	1 (1,3)	1 (3,1)	0,507
Hongos	3 (3,9)	0 (0)	0,553
Otros microorganismos	4 (5,3)	3 (9,4)	0,420
Hemocultivos negativos	11 (14,5)	7 (21,9)	0,346
Valores expresados como: número (porcentaje)			

En la tabla 47 se muestran la tasa de complicaciones, cirugía y mortalidad hospitalaria. En ambos grupos comprobamos un alto porcentaje en el desarrollo de complicaciones severas (por encima del 80%), siendo las más frecuentes la insuficiencia cardíaca, la infección no controlada y las complicaciones embólicas. Ninguna de ellas fue más elevada en alguno de los dos grupos. Los pacientes de menor edad presentaron una tasa de cirugía en la fase activa un poco más elevada, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (63,6% vs 46,9%,  $p = 0,106$ ). Si existieron diferencias en la mortalidad hospitalaria, que fue significativamente mayor en el grupo de pacientes de mayor edad (un 47% por un 22% en los más jóvenes,  $p = 0,01$ ).



**Tabla 47. Complicaciones, cirugía y mortalidad hospitalaria en función de la edad en pacientes sin cardiopatía**

Variable estudiada	< 70 años	≥70 años	p
Complicaciones severas (cualquier complicación)	65 (85)	26 (81)	0,577
Insuficiencia cardíaca	48 (62)	21 (65)	0,746
Infección no controlada	18 (23)	7 (22)	0,865
Embolismo	17 (22)	4 (12)	0,248
Neurológicas	19 (25)	7 (22)	0,755
Insuficiencia renal	7 (9)	3 (9)	1
Absceso	14 (18)	5 (15)	0,727
Aneurisma micótico	2 (2,6)	0 (0)	1
Cirugía en la fase activa	49 (63,6)	15 (46,9)	0,106
Urgente	15 (19,5)	5 (15,6)	0,636
Electiva	34 (44,2)	10 (31,3)	0,211
Causa principal de la indicación quirúrgica			
Insuficiencia cardíaca	36 (72)	14 (87,5)	0,208
Infección no controlada	8 (16)	2 (12,5)	1
Embolismo	2 (4)	0 (0)	1
Microorganismo responsable	1 (2)	0 (0)	1
Otros	3 (6%)	0 (0)	1
Mortalidad hospitalaria	17 (22)	15 (47)	0,01*
Leyenda: variables expresadas como número (porcentaje)			
* Alcanza nivel significación p <0,05			

### Análisis de supervivencia en función del grupo de edad en pacientes sin cardiopatía

Realizamos un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, tanto para mortalidad total, para mortalidad en el seguimiento, necesidad de cirugía o la combinación de mortalidad o cirugía tardía. Utilizamos el test de log-rank para estudiar las diferencias entre los grupos de estudio.

En la figura 28 se muestran las curvas de supervivencia para mortalidad total. La probabilidad de supervivencia en el grupo de  $\geq 70$  años fue del 49% al año y del 38% a los 5 años, por un 77,8% y un 70,5% en los más jóvenes, respectivamente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (test de log-rank  $p = 0,002$ ).

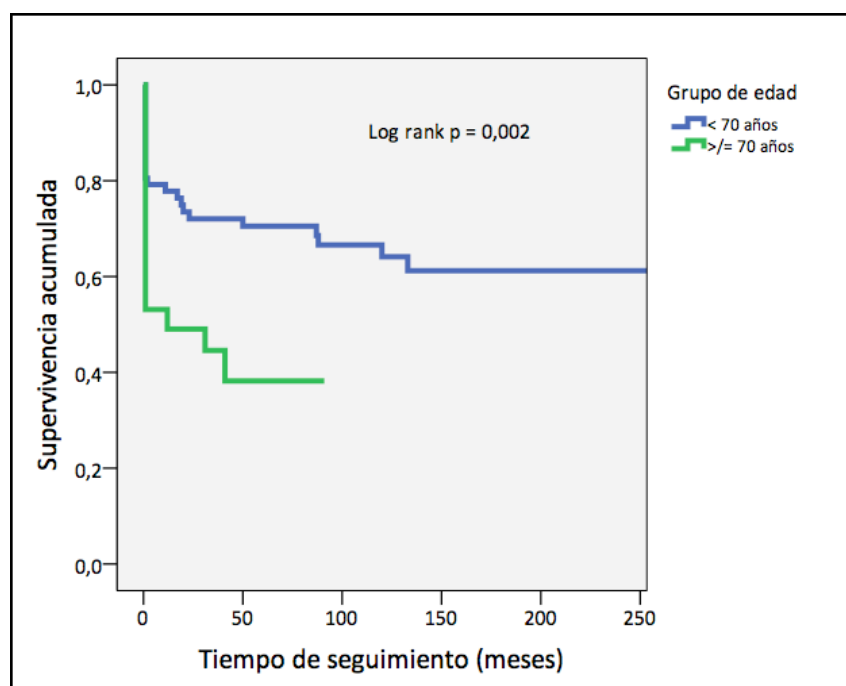


Figura 28. Curvas de supervivencia para mortalidad total en función de la edad en pacientes sin cardiopatía

En la figura 29 se muestran las curvas de mortalidad tardía para pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa. La probabilidad de supervivencia en pacientes  $\geq 70$  años fue 92% al año y del 71,9% a los 5 años. En los pacientes  $< 70$  años fue del 98,2% y del 90,7%, respectivamente. No encontramos diferencias significativas (test log-rank  $p = 0,132$ ).

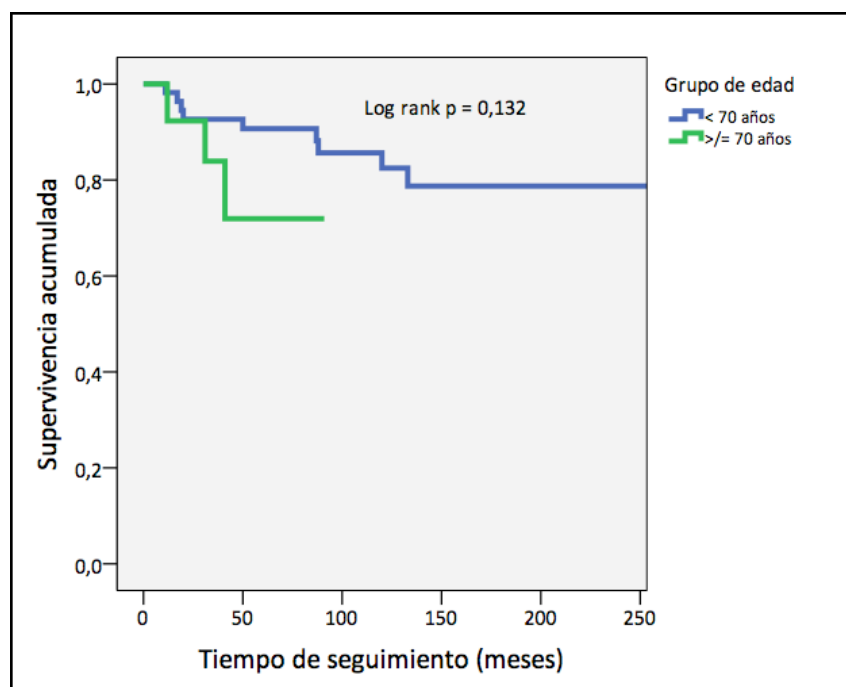


Figura 29. Curvas de supervivencia para mortalidad tardía en función de la edad en pacientes sin cardiopatía

En la figura 30 se muestran las curvas de supervivencia para cirugía tardía. La probabilidad de encontrarse libre de cirugía tardía en pacientes  $\geq 70$  años fue del 92,9% al año, y del 82,5% a los 5 años. En el grupo de pacientes más jóvenes fue del 96,4% tanto al año como a los 5 años. No hubo diferencias entre ambos grupos (test log-rank  $p = 0,151$ ).

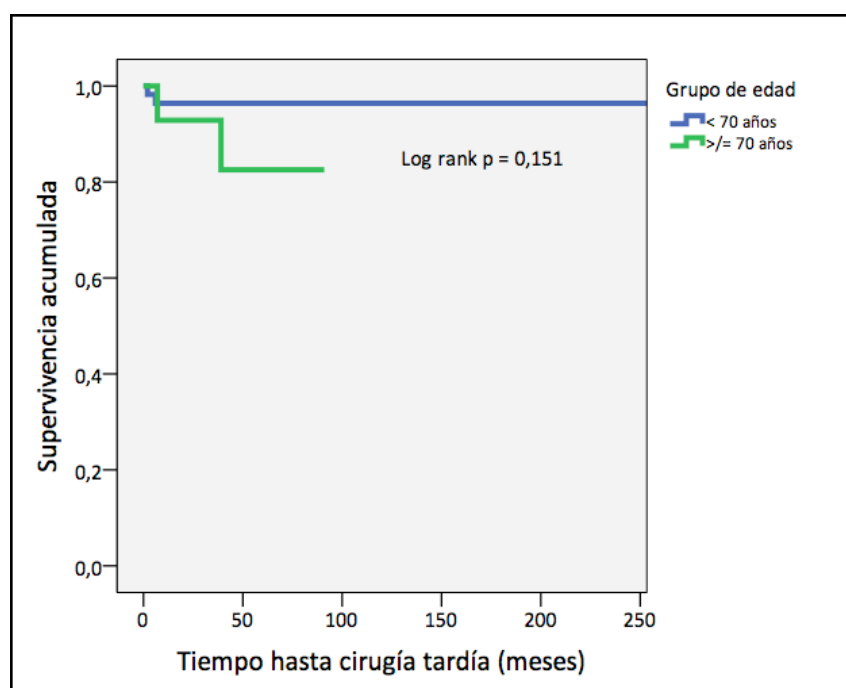


Figura 30. Curvas de supervivencia para cirugía tardía en función de la edad en pacientes sin cardiopatía

Finalmente, en la figura 31 se muestran las curvas de supervivencias para cualquier evento en el seguimiento (muerte o cirugía tardía). La probabilidad de encontrarse libre de eventos en el seguimiento en pacientes  $\geq 70$  años fue del 85,1% al año y del 59% a los 5 años, y para los pacientes  $< 70$  años fue del 94,8% y del 87,3% a los 5 años. Sí existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (test log-rank  $p = 0,037$ ).

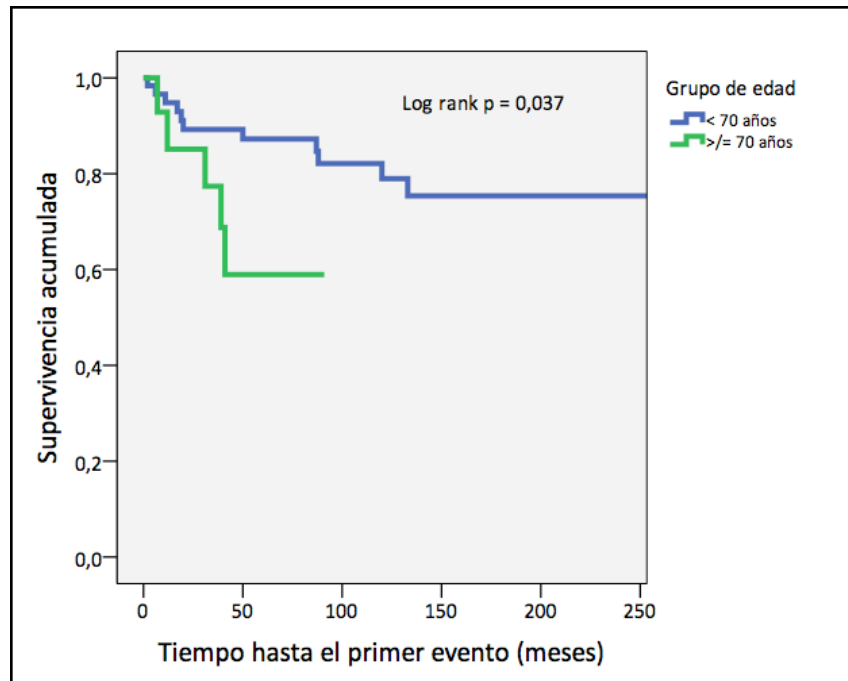


Figura 31. Curvas de supervivencia libre de eventos en función de la edad en pacientes sin cardiopatía

#### **4.2. Conducta de los profesionales sanitarios ante las recomendaciones de profilaxis de endocarditis infecciosa en nuestro medio**

La mitad de los encuestados eran varones (87). Por grupos de edad, el 12% eran menores de 30 años, el 31% tenían entre 30 y 45 años y el 57% más de 45 años. El 25% tenían menos de 10 años de ejercicio profesional, el 23% entre 10 y 20 años, el 42% entre 21 y 30 años y el 10% más de 30 años. No hubo diferencias a este respecto entre cardiólogos, dentistas y médicos de AP (atención primaria).

En relación con su percepción sobre la incidencia y gravedad de la EI, contestaron que la incidencia de EI en Córdoba era menor de 10 casos por año el 9%, entre 20 y 25 casos el 45%, entre 50 y 100 casos el 35% y más de 100 casos por año el 11%. Por tanto, un 9% infraestimó la incidencia de EI en nuestro medio y un 46% la sobrestimó (la incidencia de EI en nuestro centro es de 20-25 casos por año). Sobre la mortalidad precoz en la fase activa de la EI, un 12% contestó que era menor del 1%, un 44% entre el 5 y el 10%, un 31% entre el 20 y el 30%, y un 13% mayor del 50%. Por tanto, un 56% infraestimó la mortalidad y un 13% la sobrestimó. Entre los cardiólogos predominó la respuesta de una 20-30% (62%), y entre los dentistas y médicos de AP la del 5-10% (46 y 44%, respectivamente) ( $p = 0,055$ ).

En la tabla 48 se muestran las percepciones sobre la efectividad de la profilaxis de EI y las guías de práctica clínica seguidas. La mayor parte de los encuestados cree que dicha profilaxis es efectiva y la utiliza en su práctica diaria, aunque quien menos cree en su efectividad son los cardiólogos ( $p = 0,086$ ). Los cardiólogos dicen seguir mayoritariamente las GPC europeas, los dentistas las de sus sociedades científicas, y los médicos de AP las europeas (37,9%) o ninguna (47%).

**Tabla 48. Percepción sobre la efectividad de la profilaxis de endocarditis y guías de práctica clínica seguidas**

	Total	Cardiólogos	Dentistas	AP	p
Cree en la efectividad de la PEI	88,3%	77,8%	93,7%	84,8%	0,086
Realiza PEI en su práctica	90,8%	94,4%	98,7%	80,3%	<0,001
Qué guías de práctica clínica					<0,001
Europeas 2009-2015	35%	77,8%	22,8%	37,9%	
NICE 2008	1,2%	0%	0%	3%	
Americanas AHA 2007	16%	11,1%	24,1%	24,1%	
Sociedades odontológicas	22,1%	0%	41,8%	4,5%	
Ninguna	25,8%	11,1%	11,4%	47%	

AP: atención primaria; PEI: profilaxis endocarditis infecciosa

En la tabla 49 se detallan los procedimientos orodentales en los que los encuestados indican o no profilaxis de EI en un paciente con riesgo de desarrollarla. En la mayoría de las situaciones con clara indicación de hacer profilaxis (cirugía, implantes, extracciones y endodoncias) o de no hacerla (radiografías, anestesia, retirada de suturas, toma de impresiones para cualquier tipo de prótesis, colocación de prótesis removible y colocación de brackets de ortodoncia) se observa un alto cumplimiento de las recomendaciones, salvo para las endodoncias y la anestesia local. También son los cardiólogos los que recomiendan más profilaxis en casos de radiografías, tomas de impresiones, colocación de prótesis removible u obturaciones.

**Tabla 49. Procedimientos y manipulaciones orodentales en los que se indica o no profilaxis de endocarditis en un paciente con riesgo de desarrollarla**

	Total	Cardiólogos	Dentistas	AP	p
Con indicación en las GPC					
Cirugía oral o gingival	98,8%	100%	98,7%	98,5%	NS
Implantes dentales	97,5%	100%	100%	93,9%	NS
Limpiezas dentales	49,1%	55,6%	70,9%	21,2%	<0,001
Endodoncias	69,3%	83,3%	59,5%	77,3%	0,027
Extracciones piezas dentarias	90,8%	88,9%	100%	80,3%	<0,001
Colocación/ajuste prótesis fija	28,2%	61,1%	7,6%	43,9%	<0,001
Sin indicación en las GPC					
Toma impresiones prótesis fija	9,2%	16,7%	8,9%	7,6%	NS
Toma impresiones prótesis móvil	7,4%	16,7%	3,8%	9,1%	NS
Colocación/ajuste prótesis móvil	15,3%	33,3%	1,3%	27,3%	<0,001
Colocación brackets	8%	22,2%	3,8%	9,1%	0,031
Obturaciones	20,9%	38,9%	10,1%	28,8%	0,003
Anestesia local	18,4%	38,9%	22,8%	7,6%	0,004
Radiografías intraorales	2,5%	11,1%	1,3%	1,5%	0,042

AP: atención primaria; GPC: guías de práctica clínica americanas o europeas; NS: no significativo

## Resultados

En la tabla 50 se señalan las enfermedades cardíacas antelas que se haría o no profilaxis de EI en caso de manipulaciones orodentales de riesgo. Las tres indicaciones actualmente establecidas por las GPC norteamericanas y europeas (prótesis valvulares, EI previas, cardiopatías congénitas cianógenas o reparadas con material protésico) fueron consideradas indicación de profilaxis por los tres grupos de profesionales en un porcentaje cercano al 90-100%. En el caso de indicaciones antes admitidas, pero ahora desaconsejadas, como las valvulopatías mitrales o aórticas significativas, se sigue haciendo profilaxis por parte de los tres colectivos en una proporción muy alta, aunque significativamente mayor por los no cardiólogos. Por último, incluso en situaciones sin riesgo, o con riesgo muy bajo de EI (bypass aortocoronario, stents, fibrilación auricular aislada, prolapso mitral leve, comunicaciones interventricular e interauricular o ductus cerrados sin defectos, marcapasos) se realiza profilaxis entre un tercio y un 60% de los casos, aunque en una proporción significativamente menor por los cardiólogos.

**Tabla 50. Enfermedades cardíacas en las que se indica o no profilaxis de endocarditis cuando se somete al paciente a un procedimiento orodental con riesgo para endocarditis**

	Total	Cardiólogos	Dentistas	AP	p
Actualmente indicadas en las GPC					
Portador de prótesis valvular	96,9%	100%	94,9%	98,5%	NS
Endocarditis previa	97,5%	100%	100%	93,9%	0,049
CC cianógenas o reparadas con material protésico	88,3%	100%	86,1%	87,9%	NS
No indicadas en GPC actuales, pero si anteriores					
Valvulopatía aórtica significativa	84%	66,7%	84,4%	87,9%	0,09
Valvulopatía mitral significativa	86,5%	66,7%	84,4%	93,9%	0,009
Portador de marcapasos o DAI	33,7%	50%	40,5%	21,2%	0,015
CC con corrección completa	73,6%	66,7%	72,2%	77,3%	NS
Nunca indicadas					
Stent coronario	49,7%	5,6%	67,1%	40,9%	<0,001
Bypass aortocoronario	56,4%	0%	69,6%	56,1%	<0,001
Prolapso mitral leve	49,7%	22,2%	58,2%	47%	0,019
CIA, CIV o ductus cerrados sin defectos	60%	33,3%	67,1%	59,1%	0,03
FA sin cardiopatía estructural	30,1%	5,6%	36,7%	28,8%	0,033
AP: atención primaria; GPC: guías de práctica clínica americanas o europeas; NS: no significativo; DAI: desfibrilador automático implantable; CC: cardiopatía congénita; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; FA: fibrilación auricular					

En la tabla 51 se describen las respuestas relacionadas con las pautas antibióticas empleadas para la profilaxis. La más usada es la recomendada por las guías (amoxicilina, en dosis única de 2 g una hora antes del procedimiento orodental). Cuando se preguntó acerca de qué microorganismos se esperaba eliminar con la profilaxis de EI, el 73% de los cardiólogos

indicó que solo *Streptococcus viridans*. El 62% de dentistas y 53% de médicos de AP también pensaban que esta pauta evitaría infecciones por otros microorganismos, incluyendo enterococos, estafilococos y bacilos gramnegativos.

**Tabla 51. Pautas antibióticas empleadas para la profilaxis de la endocarditis**

	Total	Cardiólogos	Dentistas	AP	p
Antibiótico 1ª elección en no alérgicos a betalactámicos					0,002
Indicada					
Amoxicilina	66,3%	83,3%	77,2%	48,5%	
No indicada					
Amoxiclavulánico	30,7%	11,1%	22,8%	45,5%	
Otras pautas	3%	5,6%	0%	6%	
Antibiótico 1ª elección en alérgicos a betalactámicos					0,030
Indicada					
Clindamicina	57,7%	66,7%	67,1%	43,9%	
No indicadas					
Cefalosporina	8,6%	0%	8,9%	10,6%	
Metronidazol	9,2%	5,6%	8,9%	10,6%	
Otro	14,5%	27,7%	14,1%	33,9%	
Pauta de dosificación usada					0,002
Indicada					
Dosis única 1 hora antes	44,9%	72,2%	54,4%	25,8%	
No indicadas					
Dos dosis, 1h y 6h después	27%	11,1%	30,4%	27,3%	
Otras	24,1%	16,7%	15,2%	46,9%	
Dosis de amoxicilina en pauta única					<0,001
Indicada					
2 gr	47,2%	50%	63,3%	27,3%	
No indicadas					
1 gr	30,1%	27,8%	27,8%	33,3%	
Otras dosis	12,7%	22,2%	8,9%	49,4%	
AP: atención primaria; h: hora; gr: gramos					





## 5. DISCUSIÓN



### 5.1. Análisis de los pacientes incluidos en la base de datos de endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa es una enfermedad que ha cambiado desde lo que clásicamente conocíamos como una infección estreptocócica sobre válvulas patológicas en pacientes jóvenes que habían sufrido fiebre reumática, a una enfermedad que afecta a pacientes de mayor edad, con comorbilidades asociadas, y que en un porcentaje elevado se relaciona con la atención sanitaria<sup>25</sup>.

Nuestra serie de pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvulas nativas del lado izquierdo presenta unas características compatibles con lo publicado en la literatura<sup>10,76</sup>. La edad media se sitúa en torno a los 55 años, un poco por debajo de la edad media descrita en estudios multicéntricos en Europa<sup>10</sup>, y con un predominio de varones. Esto puede ser debido a que en nuestro estudio se incluyen pacientes desde 1987, momento en el que la epidemiología de la enfermedad era bien diferente, como hemos comentado anteriormente. Los estudios más recientes se centran en describir las características clínicas de esta enfermedad desde finales del siglo XX e inicios del siglo XXI. Actualmente la cardiopatía predisponente más frecuente es la valvulopatía degenerativa, pero sabemos que en los últimos años el grupo más numeroso de pacientes es aquel en el que no se identifica una cardiopatía predisponente previa para la infección<sup>10,18,19,287</sup>. Una proporción elevada de pacientes presentaban algún tipo de factor de riesgo no cardíaco para contraer la infección, y hasta el 30% de los episodios tenían relación con atención sanitaria previa, como ocurre en otros estudios en los que la proporción de este grupo oscila entre el 16% y el 34%<sup>12,14,70,71</sup>. Los microorganismos más frecuentes son los *Streptococcus* del grupo viridans, seguidos por los *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp., lo cual difiere con la tendencia actual descrita en la que los microorganismos más frecuentes serían los *Staphylococcus aureus* en este subgrupo de pacientes<sup>288,289</sup>. Esta característica puede deberse a dos cuestiones: la primera es que en nuestro estudio han sido excluidos aquellos casos debidos al uso de drogas por vía parenteral, en lo que prácticamente los únicos microorganismos responsables son los estafilococos, y los casos de EI protésica y sobre dispositivos, en los que son mayoría. Y en segundo lugar, algunos autores describen como microorganismos más frecuentes a los estreptococos en estudios poblacionales hasta el 2005<sup>287</sup>, y parece ser que su incidencia permanece estable desde entonces<sup>289</sup>. La incidencia de endocarditis por estreptococos y por estafilococos parece que se ha mantenido estable a lo largo de nuestra serie, como ha publicado nuestro grupo en anteriores trabajos<sup>18</sup>, y al tratarse de un estudio realizado en un único centro de tercer nivel, representa un perfil microbiológico y epidemiológico concreto.

Nuestra serie presenta una alta tasa en el desarrollo de complicaciones severas (hasta un 80% de los casos), lo que conlleva una alta tasa de cirugía durante la fase activa de la infección (más del 50% en el total), similar a lo que se describe en cohortes de pacientes de mayor tamaño en lo referente a EI sobre válvula nativa<sup>10</sup>. La mortalidad durante la fase activa de la infección es elevada, y se sitúa en un porcentaje similar al descrito recientemente en un estudio realizado en España y que incluía a casi 17.000 episodios de EI<sup>289</sup>.

Los datos acerca del seguimiento a largo plazo muestran una supervivencia entre el 95% y el 90% al año de seguimiento en los pacientes que sobreviven a un episodio de EI<sup>282-284,286</sup>, que en nuestra serie se sitúa en el 98%. En todos ellos la media de edad de los pacientes incluidos era superior a los 60 años, y además incluían a pacientes con EI protésica (en los que se describe una tasa de supervivencia menor), lo que puede justificar una mayor tasa de supervivencia al año en nuestra serie. Sin embargo, parece que los pacientes que sobreviven a un episodio de EI no solo tienen un riesgo más elevado de mortalidad que el de la población general, sino que además este exceso se concentra fundamentalmente durante el primer año de seguimiento<sup>286</sup>. Esto se debe a que la mayoría de las recurrencias y reinfecciones o la necesidad de someterse a cirugía en el seguimiento suele aparecer durante este primer año en la mayoría de los casos. En nuestro caso, 10 pacientes tuvieron que ser intervenidos durante el primer año, y tan solo 9 pacientes más hasta los 5 años de seguimiento. La mortalidad en el seguimiento parece que continúa aumentando a partir de este primer año<sup>290</sup>, lo que sugiere que estos pacientes se benefician de un seguimiento más allá a los doce primeros meses desde la fecha del diagnóstico.

Uno de los cambios más importantes en la epidemiología de la EI en los últimos años ha sido el incremento progresivo de los casos en los que no se logra identificar una cardiopatía predisponente previa. Nuestro trabajo se centra en describir las características de estos pacientes, y debemos hacer especial mención a que no se trata de aquellos en los que no se conocía la presencia de una cardiopatía predisponente y sí la tenían, sino a los que no padecían ninguna situación cardíaca que les predisponga a la infección.

Basándonos en esta división realizamos el análisis comparativo que exponemos en los resultados de este trabajo. Para poder asegurar si cada paciente incluido presentaba o no una cardiopatía predisponente previa, realizamos un análisis estricto de las imágenes ecocardiográficas, que eran revisadas por tres expertos en imagen cardíaca para, posteriormente y añadiendo los datos de la historia clínica, clasificar a nuestros pacientes en

uno u otro grupo. Esta metodología ha sido previamente descrita en trabajos similares, y por lo tanto hemos considerado que se encuentra suficientemente validada para su aplicación<sup>107</sup>.

### 5.1.1. Evolución en el número de casos anual

En nuestra serie, la proporción de casos en pacientes sin cardiopatía previa prácticamente se duplica desde el año 2000 hacia delante, llegando a ser el grupo más frecuente en el período comprendido entre 2001 y 2014 (siendo un 53,5% de los casos). Creemos que este cambio es concordante con varios estudios con mayor número de pacientes, que resultan más representativos de la epidemiología global de esta patología<sup>10,18,19,287-289</sup>. Varios de estos estudios incluyen a pacientes adictos a drogas por vía parenteral y a pacientes portadores de prótesis o dispositivos, pero si analizamos los datos en pacientes con EI sobre válvula nativa, los pacientes sin cardiopatía predisponente son mayoría. En un estudio poblacional español publicado recientemente por Olmos, *C et al*<sup>289</sup> se describe un aumento creciente desde el inicio hasta el final del estudio (2003-2014) en la proporción de casos en los que se conoce una valvulopatía previa. Sin embargo, en este estudio los datos han sido extraídos de la base de datos perteneciente al Sistema Nacional de Salud conocida como Conjunto Mínimo Básico de Datos (por sus siglas CMBD), y se han analizado los códigos CIE-9 para obtener las características clínicas de los pacientes en cada episodio. Al tratarse de un estudio poblacional y de una base de datos a nivel nacional, sin poder diferenciar casos de EI definitiva y posible, debemos extraer conclusiones con cuidado en este sentido, tal y como señalan los autores, aunque sus conclusiones a nivel epidemiológico tienen un valor indiscutible.

En estudio que analizaba los resultados de 3 encuestas poblacionales consecutivas realizadas en Francia en 1991, 1999 y 2008, se identificó un incremento significativo en la proporción de pacientes sin cardiopatía previa desde un 34% hasta un 49% entre 1991 y 1999<sup>64</sup>. Este incremento posteriormente se ha mantenido estable entre las encuestas realizadas en 1999 y 2008. En un estudio observacional coreano no se identificó un aumento progresivo en la proporción de casos sin cardiopatía entre el inicio y el final de estudio, pero fueron los casos más frecuentes en todos los años estudiados<sup>291</sup>.

Las diferencias encontradas entre los diferentes estudios pueden estar provocadas por diferentes criterios de inclusión a la hora de describir la epidemiología de la endocarditis infecciosa, ya que habitualmente estos estudios incluyen los casos de EI protésica y sobre dispositivos, y ninguno de ellos se ha centrado en describir cambios en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo. En un trabajo publicado por nuestro grupo

en 2011 en el que se incluían solo los casos de EI sobre válvula nativa ya se describe un aumento en el porcentaje de casos en pacientes sin cardiopatía<sup>18</sup>. En nuestro trabajo analizamos únicamente a este subgrupo de pacientes con EI porque consideramos que tienen unas características clínicas, microbiológicas y pronósticas que implican un manejo diferente.

### **5.1.2. Evolución de la edad según período de estudio**

En nuestra serie, la edad media de los pacientes que sufren un episodio de EI sobre válvula nativa se ha incrementado desde 1987 hasta el 2014. Como hemos podido comprobar, este aumento de la edad se comprueba en todos los subgrupos de pacientes, tanto si los dividimos en función de si presentan una cardiopatía predisponente previa, e incluso en función de qué tipo cardiopatía (reumática, congénita o degenerativa). En los últimos años se ha descrito en múltiples trabajos publicados el aumento en la edad media de los pacientes con EI<sup>14,19,25</sup>. Olmos *et al.* describen que en España el porcentaje de pacientes con una edad  $\geq 60$  años es del 67%, habiendo evolucionado desde un 58,2% en 2003 hasta un 73,7% en 2014 ( $p < 0,001$ ), debido a una disminución en la incidencia de EI en pacientes más jóvenes<sup>289</sup>. Esta disminución puede deberse al descenso en el número de casos de pacientes adictos a drogas por vía parenteral, a una mayor educación sanitaria sobre la higiene dental y a la importancia creciente de las medidas de asepsia para todo tipo de procedimientos médico-quirúrgicos. En nuestra serie, que no incluye a pacientes adictos a drogas por vía parenteral, hemos podido comprobar durante el período de estudio un aumento en la proporción de casos en pacientes con una edad muy avanzada ( $\geq 70$  años)<sup>292</sup>.

Actualmente sabemos que la incidencia de EI aumenta con la edad<sup>21,22</sup>. Este aumento de la incidencia se ha atribuido a una mayor prevalencia de cardiopatías predisponentes, así como de patología genitourinaria y gastrointestinal<sup>76,77</sup>. La mayoría de estos estudios tienen en cuenta de nuevo los casos de EI protésica y sobre dispositivos, que son mucho más frecuentes en la población de edad más avanzada por razones evidentes. Dado que la esperanza de vida ha aumentado de forma significativa y que además cada vez se intervienen pacientes de mayor edad, es de esperar que la incidencia de EI global continúe en aumento. Nuestro trabajo no solo describe este aumento en la proporción de casos de EI en pacientes con valvulopatía degenerativa, sino también en aquellos que no presentan una cardiopatía predisponente.

En los últimos años se describe un aumento en la proporción de casos de EI relacionados con la atención sanitaria (ERAS)<sup>12,70,71</sup>. Las características de estas series muestran que son pacientes de mayor edad (60-65 años, entre 7 y 10 años más de media en comparación con los casos adquiridos en la comunidad), mayores índices de comorbilidad

(índice de Charlson entre 3,3-2,5 en ERAS y 1,8-1,7 en EI comunitaria) y mayor prevalencia de enfermedades crónicas (diabetes, neoplasias, etc.). En nuestro trabajo también podemos comparar como la edad media de los pacientes que sufren una ERAS es significativamente superior.

### **5.1.3. Análisis comparativo entre los pacientes con cardiopatía y sin cardiopatía predisponente en la fase activa**

Cuando analizamos en nuestra serie las diferentes características en pacientes con y sin cardiopatía predisponente, comprobamos como las diferencias las encontramos fundamentalmente a nivel epidemiológico.

En nuestros resultados no encontramos diferencias significativas en la edad media entre ambos grupos, ni al comparar la serie total, ni al centrarnos en el período de tiempo más reciente. Cuando comparamos este resultado con otros dos estudios publicados que realizan una comparación similar (pacientes con EI sobre válvula nativa en pacientes con y sin cardiopatía predisponente), comprobamos que existe cierta disparidad entre ellos.

Para Olmos *et al.*<sup>107</sup>, la edad media de los pacientes sin cardiopatía es significativamente menor ( $60 \pm 14$  años vs  $64 \pm 15$  años,  $p = 0,003$ ) en un trabajo multicéntrico que incluía 435 casos de EI sobre válvula nativa del lado izquierdo entre 1996 y 2012, excluyendo los casos asociados a dispositivos y los adictos a drogas por vía parenteral. Este trabajo incluía hasta un 7,1% de casos con EI clasificada como posible (un 4,6% en el grupo de pacientes sin cardiopatía y un 8,8% en pacientes con cardiopatía, aunque los autores no hablan de diferencias estadísticamente significativas en estos porcentajes). La edad media en nuestra serie es muy similar a la que su grupo registra cuando la comparamos con el período de 2001-2014, y ligeramente inferior en los resultados de la serie total.

Por el contrario, para Sun *et al.*<sup>65</sup>, en un trabajo unicéntrico con 328 casos de EI entre 2000 y 2009, la edad media en los pacientes sin cardiopatía es superior ( $57 \pm 14$  años vs  $46 \pm 17$  años,  $p < 0,001$ ). Llama la atención que en el grupo de pacientes con cardiopatía predisponente la edad media se sitúa en valores más propios de series anteriores al año 2000 (en torno a los 45 años de media).

Las diferencias en estos hallazgos referentes a la edad media que encontramos entre estos dos trabajos y el nuestro pueden deberse a diferentes criterios de inclusión, y que por lo tanto no los hacen comparables. En el caso de Olmos *et al.*, no se especifica si se incluyeron a pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas, que puede provocar un aumento en la edad



media de los pacientes con cardiopatía en comparación con nuestro trabajo (en el que hasta un 4% de los casos ocurrió en pacientes con una edad < 18 años, todos en pacientes con cardiopatías congénitas). Además, se incluyeron a pacientes portadores de dispositivos en los que no encontraron evidencias de infección a nivel de los electrodos, y no se especifica que porcentaje de casos presentaron esta condición, por lo que no conocemos si podría haber diferencias a este nivel entre los dos grupos estudiados. En nuestro trabajo estos pacientes fueron excluidos para conseguir dos poblaciones que fueran lo más homogéneas posible, y así poder extraer conclusiones con una mayor validez interna. Como hemos comentado anteriormente, Sun *et al.* incluyeron a pacientes con EI sobre válvulas del lado derecho, y no especifican si excluyeron los casos asociados al consumo de drogas por vía parenteral. En su trabajo entre los pacientes sin cardiopatía hay un porcentaje de casos más elevado de pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis (6% frente a ningún caso en los pacientes con cardiopatías), y entre los casos de ERAS son mayoría los adquiridos de forma nosocomial (un 31% frente a un 7% en los pacientes con cardiopatías), sin diferencias en cuanto al porcentaje de ERAS no nosocomial. Estos dos grupos de pacientes podrían ser pacientes de mayor edad con accesos vasculares muy frecuentes, lo que también podría provocar con mayor frecuencia la afectación de la válvula tricúspide (22% vs 4%) en el grupo de pacientes sin cardiopatía. Por este motivo, en nuestro trabajo también han sido excluidos los casos de EI que afectaban tan solo a válvulas del lado derecho, y que por lo tanto podría hacer que las dos muestras no fueran comparables.

La distribución del sexo fue similar entre ambos grupos, como se describe en prácticamente todos los trabajos publicados, en los que el sexo masculino es predominante a edades más bajas, y con un aumento de la incidencia en mujeres a edades más avanzadas<sup>76</sup>.

En nuestra serie podemos observar una tendencia no significativa a presentar con mayor frecuencia la infección a nivel de la válvula mitral en los pacientes sin cardiopatía, y aunque no hay diferencias significativas en la edad media entre ambos grupos, la endocarditis sobre válvula mitral se ha descrito previamente como la más frecuente en pacientes de mayor edad<sup>293,294</sup>. Sin embargo, la edad media en los pacientes sin cardiopatía es ligeramente superior en nuestro trabajo, en los pacientes mayores de 70 años la mitad no tienen cardiopatía previa y el 75% de estos presentan una localización mitral de la infección. Además, existe una proporción ligeramente superior de pacientes mayores de 70 años entre los pacientes sin cardiopatía (29,4% frente al 21,6%, sin diferencias estadísticamente significativas). Estos condicionantes pueden justificar esta tendencia en nuestros resultados. Cuando hemos analizado nuestra serie en el período más reciente (2001-2014) se sigue

manteniendo una similar proporción de endocarditis mitral, aunque al tener un menor número de casos el nivel de significación estadística es menor. La mayoría de los trabajos publicados en la literatura que analizan las características diferenciales entre pacientes con diferentes edades se centran en describir otro tipo de características clínicas, por lo que resulta difícil encontrar datos para corroborar estos resultados<sup>77,209</sup>.

Respecto a las características ecocardiográficas, hemos comprobado como el tamaño de las vegetaciones parece ligeramente superior en los pacientes sin cardiopatía (tanto en la serie global como en el período más reciente), hallazgo que coincide con los resultados comunicados por Olmos *et al.*<sup>107</sup> y Sun *et al.*<sup>65</sup>. Esta diferencia en el tamaño de las vegetaciones podría justificarse por varios motivos. En primer lugar, la sospecha diagnóstica en pacientes sin cardiopatía predisponente puede verse retrasada, puesto que la ausencia de factores de riesgo cardiológicos para la infección hace menos probable pensar en una posible endocarditis infecciosa. A su vez, la endocarditis mitral desarrolla con menos frecuencia insuficiencia cardíaca cuando la comparamos con la afectación de la válvula aórtica, motivo por el que también pueden verse retrasados tanto la sospecha diagnóstica como el tratamiento médico y quirúrgico<sup>295</sup>. En nuestro estudio no se han contabilizado los días desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza un diagnóstico de sospecha (momento en el que presumiblemente comenzaría al menos un tratamiento antibiótico empírico), lo cual supone una limitación para justificar este hallazgo. En segundo lugar, como hemos comentado previamente, la endocarditis mitral en paciente sin cardiopatía muestra una proporción ligeramente más elevada. En tercer lugar, en el grupo de pacientes sin cardiopatía existe una menor proporción de casos por *Streptococcus* del grupo viridans, por lo que el tamaño medio de las vegetaciones podría ser mayor debido a que los casos están causados por microorganismos más agresivos. Finalmente no hay que olvidar que la resolución de los equipos ecocardiográficos ha aumentado de forma considerable a lo largo del período de estudio. En un análisis posterior hemos comprobado como el tamaño medio de las vegetaciones ha aumentado desde un  $11,01 \pm 3,77$  mm en el período 1987-2000 hasta  $13,03 \pm 4,48$  mm ( $p = 0,001$ ), y dado que la incidencia de endocarditis sin cardiopatía también ha aumentado significativamente, el tamaño medio de las vegetaciones seguramente podría verse afectado por esta circunstancia.

Cuando analizamos la puerta de entrada para los microorganismos hemos comprobado como en la mayoría de los casos continuamos sin poder identificar una fuente evidente, en más de dos tercios de los casos en ambos grupos. El antecedente de un acceso vascular permanente se identificó de forma más frecuente en pacientes sin cardiopatía

(aunque en una proporción baja de casos, tan solo 13% de ellos) y fue la puerta de entrada más frecuentemente identificada. Sin embargo, la puerta de entrada más frecuente en el grupo de pacientes con cardiopatía fue la dental para la serie global, y la gastrointestinal en el período más reciente. Los últimos estudios publicados señalan el acceso vascular como el factor de riesgo más frecuentemente identificado (hasta en un 63% de los casos) para contraer la infección en los casos de endocarditis relacionada con atención sanitaria<sup>12,14,70,71</sup>. En nuestra serie los casos relacionados con la atención sanitaria son más frecuentes en pacientes sin cardiopatía, lo que puede justificar el hallazgo de una puerta de entrada vascular en mayor proporción.

Los factores de riesgo no cardiológicos para la infección son más frecuentes en pacientes sin cardiopatía. Cuando analizamos nuestra serie global fue la patología digestiva el factor de riesgo más frecuentemente identificado, seguido por la presencia un catéter vascular permanente, el antecedente de proceso oncológico maligno y la situación de inmunodepresión. Olmos *et al.* identificaron una proporción más elevada de alcoholismo crónico en paciente sin cardiopatía, aunque no recogen o especifican a la patología digestiva con alto riesgo de traslocación bacteriana como factor de riesgo para padecer la infección<sup>107</sup>. En diferentes cohortes españolas, la prevalencia de hepatopatía crónica de los pacientes con endocarditis infecciosa oscila entre el 5% y el 17%<sup>72,78</sup>. En el estudio de Perez de Isla *et al.* se identificó una cardiopatía predisponente en el 33% de los pacientes con hepatopatía crónica, por un 51% en los pacientes sin hepatopatía. En otro estudio español la prevalencia de cirrosis en los pacientes con endocarditis fue cercana al 10%, entre los que se describe que un 62% de los pacientes presentaban algún tipo de afectación valvular<sup>79</sup>. Parece ser que hasta el 40% de los pacientes con endocarditis y cirrosis padecen la infección en relación con la atención sanitaria (un 20% de endocarditis relacionada con atención sanitaria en pacientes sin cirrosis), en el que los microorganismos más frecuentemente identificados fueron los *Staphylococcus aureus* y los *Streptococcus* beta hemolíticos. Sin embargo, en nuestro trabajo también incluimos a pacientes no solo con patología hepática, sino también con enfermedades gastrointestinales con alto riesgo de traslocación bacteriana como la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que puede justificar la distribución microbiológica que registramos en nuestros resultados.

Tras la patología digestiva, la presencia de un catéter vascular permanente se consigna como el segundo factor de riesgo más frecuente para la infección, y el más frecuente cuando analizamos el período más reciente de la serie. Este hallazgo se identifica casi en el 13% de los pacientes sin cardiopatía en nuestra serie. No hemos encontrado datos acerca la prevalencia

de este factor de riesgo en el subgrupo de pacientes con EI sobre válvula nativa del lado izquierdo, dado que la mayoría de estudios que analizan este factor de riesgo se centran en el análisis de la endocarditis relacionada con la atención sanitaria, e incluyen tanto aquellos casos de endocarditis protésica como a los relacionados con dispositivos como los marcapasos y los desfibriladores. En estos estudios y como hemos comentado con anterioridad, el factor de riesgo más frecuentemente identificado es el acceso vascular<sup>12,14,70,71</sup>, y en todos ellos los microorganismos más frecuentemente identificados son los estafilococos.

Otras situaciones predisponentes que hemos identificado como más frecuentes en los pacientes sin cardiopatía son la inmunodepresión, el antecedente de proceso oncológico y la diabetes mellitus. Sabemos que son patologías que confieren una especial predisposición para padecer infecciones por microorganismos más agresivos, y que se describen como factores de riesgo para padecer endocarditis relacionada con atención sanitaria<sup>70</sup> con afectación de válvulas izquierdas nativas.

En este estudio multicéntrico y multinacional del grupo ICE (International Collaboration on Endocarditis) con una población de 1622 pacientes, publicado por Benito *et al.*<sup>70</sup>, se describen unos criterios de selección de los pacientes incluidos en el estudio similares a los que hemos utilizado en nuestro trabajo: pacientes no adictos a drogas por vía parenteral que sufren un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvulas nativas, y excluyen aquellos casos de endocarditis protésica y relacionada con dispositivos. Tan solo difiere en que se incluyen casos de endocarditis sobre válvulas derechas. En sus resultados comprobamos como un 34% de los pacientes adquieren la infección en relación a la atención sanitaria (ERAS), por un 28,4% registrado en nuestra serie global. Este porcentaje es más similar cuando lo analizamos en los pacientes sin cardiopatía, en los que sube hasta un 36,6%, y que se mantiene al analizar la serie más reciente. Los pacientes con ERAS presentaban una edad media superior, mayor prevalencia de comorbilidades (hemodiálisis, diabetes, cáncer e inmunosupresión), una tendencia no significativa a una menor prevalencia de enfermedad valvular predisponente (significativamente menos frecuente en el grupo de adquisición no nosocomial cuando se comparó con el grupo de adquisición nosocomial), más antecedentes de procedimientos invasivos en los últimos 60 días, más endocarditis por microorganismos agresivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Enterococcus spp.*) y menos por *Streptococcus* grupo viridans. Los autores fueron especialmente minuciosos a la hora de recoger el antecedente de un catéter intravascular (incluyendo catéter periférico, catéter central de corta duración, catéter central de larga duración, y catéter central de inserción periférica), y la presencia de este factor de riesgo obligaba a clasificar el episodio como ERAS.

En nuestro caso solo se incluyeron aquellos casos con antecedente de catéter central de larga duración, ya fuera de inserción periférica o no. Esta puede ser la causa de que no se identificara el acceso vascular como el factor de riesgo más frecuente para la infección en nuestros resultados.

En este sentido nuestro trabajo aporta información epidemiológica relevante acerca de los factores de riesgo y de la forma de adquisición de la infección en el subgrupo de pacientes sin cardiopatía predisponente. La información obtenida debe hacer reflexionar acerca de dos cuestiones. La primera, que debemos sospechar la existencia de una posible endocarditis infecciosa como posible causa de un síndrome febril sin foco, o en cualquiera de las formas clínicas de presentación de esta patología, tanto en pacientes con cardiopatía como sin cardiopatía predisponentes. La segunda que, aún en pacientes sin cardiopatía predisponente, en todos los casos, tengan o no una estrecha relación con la atención sanitaria, debemos extremar las medidas de higiene y asepsia, tanto en actividades de la vida cotidiana (fundamentalmente mantener una correcta higiene dental), como en aquellas relacionadas con la actividad sanitaria.

A nivel microbiológico encontramos algunos aspectos que debemos considerar. Nuestros resultados señalan como los microorganismos más frecuentes en pacientes sin cardiopatía predisponente a los *Enterococcus* spp., lo cual puede resultar llamativo si no tenemos en cuenta que, dada la antigüedad de nuestra serie, clásicamente a los *Streptococcus bovis* se les había considerado como una especie de enterococos. Esta situación se ha mantenido en nuestra base de datos debido a que no hemos podido recopilar retrospectivamente cuáles de estos episodios corresponden a *Streptococcus bovis* y cuáles a *Enterococcus* spp. Suponiendo una distribución similar a la de otros grupos, en las que los episodios por *Streptococcus bovis* pueden suponer hasta un 30% de los casos causados por *Enterococcus* spp.<sup>138</sup>, los microorganismos más frecuentes en pacientes sin cardiopatía serían los *Staphylococcus aureus*, seguidos por los *Streptococcus* grupo viridans, *Enterococcus* spp. y *Staphylococcus* coagulasa negativos. Esta distribución es similar a la descrita por otros autores en trabajos que hemos comentado con anterioridad<sup>65,107</sup>. En los pacientes con cardiopatías predisponentes existe una proporción significativamente mayor de casos producidos por *Streptococcus* grupo viridans, siendo estos los microorganismos más frecuentes en este grupo, seguidos por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. (una vez excluidos los casos por *Streptococcus bovis*) y *Staphylococcus* coagulasa negativos.

Prácticamente uno de cada cuatro episodios de EI en pacientes con cardiopatías congénitas (el 22,5%) estuvo causado por *Staphylococcus aureus*, lo que puede justificar que la proporción de episodios por este microorganismo no difiera respecto al grupo de pacientes sin cardiopatía. Nuestro hospital es centro de referencia para el tratamiento de cardiopatías congénitas para cuatro provincias colindantes (no solo para cirugía, si no también para procedimientos percutáneos complejos, en los que nuestro hospital tiene una dilatada experiencia), pero tan solo para dos provincias en pacientes con endocarditis infecciosa, lo que podría haber provocado un sesgo de referencia (al haber incluido en nuestro estudio aquellos casos de EI en pacientes con cardiopatías congénitas e infecciones por *Staphylococcus aureus* que, al presentar un curso más agresivo de la infección, puede inducir una mayor proporción de pacientes referidos a nuestro centro para someterse a cirugía).

Ya hemos comentado anteriormente las limitaciones a la hora de comparar nuestros resultados con los trabajos de Olmos *et al.* y Sun *et al.* debido a las diferencias metodológicas en los criterios de inclusión, pero nos permiten situar nuestros resultados en un escenario clínico plausible.

Las causas por las que microorganismos como estafilococos, *Streptococcus bovis* o *Enterococcus* spp. son capaces de producir endocarditis en pacientes con válvulas sanas son objeto de estudios *in vitro*. *Staphylococcus aureus* presenta en su superficie proteínas A y B de adhesión a moléculas adhesivas de la matriz extracelular (MSCRAMMs). Estas proteínas de superficie tienen numerosas funciones, incluida la adhesión e invasión de tejidos del huésped, la evasión de respuestas inmunes y la formación de biopelículas<sup>296-299</sup>. La fibronectina es una glicoproteína presente en la matriz extracelular de la mayoría de los tejidos humanos, producida por células endoteliales, plaquetas y fibroblastos, entre otros. Fenómenos pro-inflamatorios y pro-coagulantes, provocados y favorecidos por situaciones clínicas predisponentes (como los factores de riesgo no cardiológicos descritos) podrían aumentar la expresión de estas proteínas de la matriz extracelular, favoreciendo la invasión del tejido endotelial valvular sano. Una vez que las células endoteliales internalizan a estos microorganismos, produce hemolisinas que causan lisis celular, destrucción valvular y agregación plaquetaria, con la consecuente activación del sistema de la coagulación y formación de fibrina, que a su vez favorece la colonización por el microorganismo responsable. Este podría ser el motivo por el que la infección por *Staphylococcus aureus* suele seguir un curso agudo con destrucción valvular, insuficiencia cardíaca y shock séptico. En el caso de *Streptococcus bovis*, sabemos que el biotipo I (actualmente renombrado como *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus*) presenta una fuerte asociación con la endocarditis

infecciosa (mucho menos frecuente que en el caso de *Streptococcus gallolyticus* subespecie *pasteurianus*, más relacionado con las alteraciones de la vía biliar y del parénquima hepático). La existencia de diferentes tipos de adhesinas fijadoras al colágeno presentes en este microorganismo, con gran capacidad de adherencia a distintas matrices extracelulares, ha sido puesta de manifiesto en la literatura y estaría en la base de esta asociación<sup>300</sup>, y la capacidad de este microorganismo de producir endocarditis en pacientes sin cardiopatía predisponente ha sido previamente comunicado<sup>138,301</sup>. *Enterococcus faecalis* presenta una proteína de membrana que reconoce moléculas de la matriz extracelular (MSCRAMMs), conocido con Ace (adhesin to collagen of *Enterococcus faecalis*)<sup>302</sup>. En estudios experimentales en los que se realizaba una supresión en la expresión de este factor se producía una disminución en la capacidad de producir endocarditis experimental en ratas<sup>303</sup>.

Cuando analizamos el desarrollo de complicaciones propias de la infección, observamos como existe una altísima proporción de complicaciones severas en ambos grupos de pacientes (al menos 3 de cada 4 episodios de endocarditis), que muestran una tendencia no significativa a presentarse con mayor frecuencia en pacientes sin cardiopatía en la serie global, pero que son llamativamente más frecuentes en el período más reciente. El riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca fue similar en ambos grupos, fundamentalmente porque los microorganismos que más frecuentemente producen destrucción valvular (*Staphylococcus aureus*) presentaron una incidencia similar en ambos grupos.

Además, al igual que nuestros datos puede incurrir en un sesgo de referencia en el caso de las endocarditis por *Staphylococcus aureus* en pacientes con cardiopatías congénitas, también puede darse este tipo de sesgo al analizar la insuficiencia cardíaca como complicación grave (el 53,7% de los episodios de endocarditis en pacientes con cardiopatías congénitas desarrollaron insuficiencia cardíaca). Si comparamos la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatías congénitas con una serie recientemente publicada<sup>304</sup>, vemos como en sus resultados la incidencia de insuficiencia cardíaca es mucho menor (un 21%), a pesar de presentar una distribución microbiológica similar (37% de casos provocados por *Streptococcus* spp. por un 37,5% en nuestra serie, un 28% de casos por *Staphylococcus aureus* por un 22,5% en nuestra serie). Una vez más, al incluir en nuestro estudio tan solo casos de endocarditis izquierda (en los que la insuficiencia cardíaca es más frecuente), podemos incurrir en este caso en un sesgo de selección.

La causa de que los pacientes sin cardiopatía muestren una tendencia no significativa a presentar complicaciones severas con mayor frecuencia en la serie global se debe

probablemente a que, de forma no significativa también, presentan infección no controlada (un 22,9% frente al 14,4% en los pacientes sin cardiopatía). Este hecho sí que alcanza significación estadística en el período más reciente, en el que los pacientes sin cardiopatía sí presentan mayor proporción en el desarrollo de complicaciones severas a expensas de un aumento de los casos de infección no controlada y de insuficiencia renal. No encontramos diferencias en la tasa de embolismo a pesar de un mayor tamaño de las vegetaciones en los pacientes sin cardiopatía, probablemente porque ambos grupos presentan vegetaciones de más de 10 mm, y ninguno de ellos mayor de 15 mm. La frecuencia de complicaciones a nivel del sistema nervioso central fue similar y comparable a la de otros estudios publicados<sup>107</sup>.

Al presentar una tasa similar en el desarrollo de complicaciones que constituyen una indicación para cirugía (insuficiencia cardíaca, infección no controlada y embolismo), no encontramos diferencias en la tasa de cirugía durante la fase activa (urgente o electiva). La insuficiencia cardíaca fue la causa más frecuente de dicha indicación, como queda reflejado en los estudios publicados con anterioridad para pacientes con endocarditis infecciosa nativa<sup>49,53,215</sup>. En el análisis de la serie más reciente vemos que, a pesar de un mayor riesgo de desarrollar complicaciones severas, sobretodo a expensas de infección no controlada, no encontramos diferencias en la tasa de cirugía durante la fase activa. En nuestra serie, la gran mayoría de las indicaciones quirúrgicas se realizaron a causa del desarrollo de insuficiencia cardíaca. Dado que no son complicaciones excluyentes entre sí, este exceso de riesgo para infección no controlada puede no haberse reflejado en una mayor tasa quirúrgica al haber sido intervenidos principalmente por desarrollar insuficiencia cardíaca como complicación más severa.

La mortalidad durante la fase activa de la infección se mostró ligeramente superior en los pacientes sin cardiopatía, con resultados muy similares a los publicados por Olmos *et al.* (en pacientes sin cardiopatía un 29,4% en nuestra serie por un 30,6% en su estudio, y en pacientes con cardiopatía un 22,3% por un 24,8%, respectivamente), a pesar de las diferencias encontradas por su parte en la edad, microbiología y probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca o infección no controlada. Es posible que las tasas mortalidad en la fase activa sean similares en su estudio al corregirse este peor perfil clínico con una mayor tasa de cirugía en los pacientes sin cardiopatía. Cuando lo comparamos con los resultados de Sun *et al.*, vemos como los pacientes sin cardiopatía presentaron una tasa de cirugía y mortalidad en la fase activa muy similares (alrededor de un 55-60% de cirugía y un 27-29% de mortalidad). Las diferencias encontradas por su parte radican fundamentalmente en que los pacientes con cardiopatía presentaron un riesgo quirúrgico muy bajo (calculado mediante el EuroSCORE II), y



por lo tanto una mayor tasa de cirugía, con menor mortalidad. Sabemos que el EuroSCORE II no es un score de riesgo diseñado para estratificar correctamente a pacientes con endocarditis infecciosa, aunque está aceptado su uso ante la ausencia de escalas diseñadas específicamente para estos pacientes<sup>53</sup>.

#### **5.1.4. Análisis de supervivencia en función de la presencia de cardiopatía predisponente**

El análisis realizado nos muestra que, cuando se compara la supervivencia, tanto en la serie global analizando la mortalidad total, como en los pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa analizando la mortalidad tardía, la supervivencia en pacientes con o sin cardiopatía predisponente es similar. Aunque no hemos encontrado datos en la literatura que analicen la supervivencia a largo plazo el subgrupo de los pacientes sin cardiopatía predisponente, dado que no hemos encontrado diferencias en dicha supervivencia, podemos compararla con el resultado de otras series que analizan esta característica en pacientes con endocarditis nativa izquierda. Fernández-Hidalgo *et al.* analizan los resultados a largo plazo de una serie contemporánea de pacientes con endocarditis izquierda (período entre los años 2000 y 2011), en pacientes con endocarditis sobre válvula nativa y protésica<sup>282</sup>.

En pacientes con endocarditis nativa izquierda comunican una supervivencia global (cuando analizan la mortalidad total de la serie) del 64% al año y del 52% a los 5 años. En nuestro estudio, la supervivencia en la serie global para endocarditis nativa izquierda es ligeramente superior, del 74% al año y del 65,8% a los 5 años, y en la serie más reciente (2001-2014) del 70,6% al año y del 61,2% a los 5 años. Cuando separamos estos resultados en función de la presencia de cardiopatía predisponente, vemos como existe una tendencia no significativa (más llamativa en la serie reciente) a una mayor mortalidad total, debido a que la mortalidad hospitalaria al inicio del estudio es ligeramente superior en los pacientes sin cardiopatía predisponente (tanto en la serie global como en período 2001-2014), como hemos comentando en el anterior punto. Cuando se analiza la supervivencia a largo plazo, observamos como la probabilidad de supervivencia es similar en ambos grupos. Si lo comparamos con el estudio de Fernández-Hidalgo *et al.*, la supervivencia en pacientes sin cardiopatía es más similar a la que su grupo comunica (del 69,5% al año en nuestra serie global y un 64,6% entre 2001-2014, por un 64% en sus resultados; a los 5 años el 61,8% en la serie global y el 56,6% entre 2001-2014, por un 52% en sus resultados).

Como podemos observar, nuestros resultados en el período más reciente son comparables a los comunicados por Fernández-Hidalgo *et al.*, con una edad media de los

pacientes incluidos bastante parecida. Cuando encontramos diferencias con sus resultados es si realizamos la comparación con la serie global, debido a que la edad media de los pacientes en el estudio de Fernández-Hidalgo *et al.* es casi 10 años superior a la de nuestra serie.

La supervivencia en pacientes que son dados de alta tras un episodio de endocarditis infecciosa es similar en pacientes con y sin cardiopatía predisponente en nuestra serie, tanto si la analizamos de forma global, como cuando lo hacemos en el período más reciente. Fernández-Hidalgo *et al.* comunican una supervivencia al año del 87% en endocarditis nativa izquierda, por un 98-95% en nuestra serie más reciente. A los 5 años esta probabilidad disminuye al 71% en su serie, por un 85% en la nuestra. En un estudio realizado en Francia por Thuny *et al.*<sup>286</sup> comunican una supervivencia del 92% al año y del 82% a los 5 años, aunque en su estudio si que se incluían pacientes con endocarditis protésica. Estos autores describen que los pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa presentan un exceso de mortalidad respecto a la población general, que se concentra sobretodo en el primer año tras el episodio. Otros sin embargo sostienen que existe un exceso de riesgo respecto a la población general al menos durante los primeros 5 años<sup>290</sup>, y estos pacientes tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o muerte por cualquier causa<sup>305</sup>. Parece ser que la supervivencia a largo plazo depende más de la edad y de las comorbilidades en el momento del diagnóstico que del propio curso clínico de la infección en la fase aguda. En nuestro trabajo, a pesar de que registramos los factores de riesgo no cardiológicos para la infección, no se calculó ningún índice de comorbilidad (tanto Fernández-Hidalgo *et al.* como Thuny *et al.* comunican un índice de Charlson  $\geq 2$  en la mayoría de los pacientes de su serie, y además incluyen a pacientes adictos a drogas por vía parenteral). Un menor índice de comorbilidades en nuestra población podría justificar una mayor probabilidad de supervivencia, sobretodo durante el primer año.

Cuando analizamos la probabilidad de supervivencia libre de cirugía en el seguimiento en pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis nativa izquierda, observamos una clara diferencia en nuestra serie. Cuando analizamos la serie global observamos una probabilidad de supervivencia libre de cirugía menor en los pacientes sin cardiopatía, que sin embargo no se observa cuando se analiza la serie en el período más reciente. Creemos que esta diferencia radica en que al inicio de la serie existe un porcentaje mayor de pacientes con valvulopatía reumática, condición que hace mucho más probable tener que someterse a cirugía de recambio valvular. Esta situación se “corrige” en la serie más reciente, en la que tan solo un 4,5% de los pacientes que sufren un episodio de endocarditis presentan valvulopatía reumática, por un 12,5% en el global de la serie. Si un paciente que no presenta una

cardiopatía predisponente previa no precisa ser intervenido durante la fase activa, es mucho menos probable que deba someterse a cirugía cardíaca dado que presumiblemente no ha sufrido daño estructural valvular significativo. De hecho, según Fernández-Hidalgo *et al.*, tan solo el 7,7% de los pacientes que no se intervinieron durante la fase activa de la infección (14 pacientes de 183) tuvieron que someterse a cirugía en el seguimiento, de los cuales 10 se debieron a progresión de una valvulopatía previa. Otros autores describen una tasa de cirugía tardía del 3% a los 4 años del alta<sup>284</sup>.

La supervivencia libre de cualquier evento (muerte o cirugía tardía) es similar en nuestra serie entre ambos grupos, en la serie global y en el período más reciente. La mayoría de los estudios publicados acerca de los eventos en el seguimiento se centran en describir el riesgo de recaída o recurrencia de endocarditis, la necesidad de cirugía por progresión de la valvulopatía previa, o bien el exceso de mortalidad que presentan este tipo de pacientes respecto a la población general<sup>235,269,282–284,290</sup>. En nuestro trabajo no hemos recogido datos acerca de la probabilidad de recaída o recurrencia en el seguimiento, por lo que nuestros datos podrían incluir entre los eventos en el seguimiento algunos episodios de recaída o recurrencia.

#### **5.1.5. Análisis de predictores de eventos en la serie global y en el período 2001-2014**

En nuestro trabajo analizamos los factores predictores eventos, tanto durante la fase activa de la infección (cirugía y mortalidad hospitalaria), como para los eventos en el seguimiento (mortalidad total, mortalidad tardía, cirugía tardía o la combinación de mortalidad o cirugía tardía).

En nuestros resultados la edad  $\geq 70$  años se muestra como un factor que predice una menor probabilidad de intervención durante la fase activa, y sin embargo como un factor predictor independiente de mortalidad hospitalaria y mortalidad tardía. Cuando se analiza la serie en el período más reciente (2001-2014), predice una menor probabilidad de intervenir, pero no constituye un predictor independiente de mortalidad. Sabemos que la edad como tal no debe ser una contraindicación para cirugía<sup>209</sup>, pero como en nuestra serie no se ha recogido un score para cuantificar riesgo quirúrgico, seguramente en este subgrupo de edad existen una serie de condicionantes clínicos que hace menos probable que sean intervenidos. Otros autores describen una mayor prevalencia de factores de riesgo en pacientes  $> 65$  años, que suelen presentar menor tasa de cirugía en la fase activa y mayor tasa de mortalidad hospitalaria<sup>77</sup>. Cuando analizamos la mortalidad tardía, tanto por razón de las comorbilidades más frecuentes en este grupo, como por la propia edad que presentan, estos pacientes

presentan una probabilidad más alta de morir en el seguimiento (tanto en la serie global como en el período más reciente).

Según las guías ESC 2015 para el tratamiento de la endocarditis infecciosa<sup>53</sup> las razones para considerar una cirugía precoz (antes de terminar el tratamiento antibiótico) son evitar la insuficiencia cardíaca progresiva y el daño estructural irreversible causado por una infección grave, además de prevenir la embolia sistémica.

En nuestra serie la insuficiencia cardíaca se muestra como un factor predictor de cirugía precoz y mortalidad hospitalaria en la serie global, y se mantiene en el período 2001-2014. En un análisis posterior hemos comprobado como en la serie total la tasa de cirugía precoz aumentó de forma significativa desde el 50% en período 1987-2000 hasta un 64,5% en el período 2001-2014 ( $p = 0,021$ ), y este aumento se produjo a expensas fundamentalmente de un aumento en la tasa de cirugía electiva (desde un 28,4% entre 1987-2000 hasta un 45,2% entre 2001-2014,  $p = 0,007$ ). Las causas de este aumento se produjo como consecuencia de un aumento en el desarrollo de insuficiencia cardíaca (46,5% entre 1987-2000 vs 66,5% entre 2001-2014,  $p = 0,002$ ) y de infección no controlada (11,9% entre 1987-2000 vs 22,1% entre 2001-2014,  $p = 0,038$ ). La mortalidad hospitalaria es mayor en este segundo período, aunque no de forma estadísticamente significativa (20,6% entre 1987-2000 vs 28,4% entre 2001-2014,  $p = 0,159$ ).

A pesar de haberse producido un aumento de la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca en el período más reciente, al haberse visto acompañada de un aumento consecuente de cirugía electiva, la mortalidad precoz de nuestros pacientes no se ha visto modificada. Los datos recopilados en Europa señalan que alrededor del 50% de los pacientes con endocarditis son operados durante la fase activa de la infección, estando presentes en muchos casos una combinación de diferentes situaciones clínicas<sup>49</sup>. La indicación más frecuente para la cirugía es la insuficiencia cardíaca, el grado de severidad de ésta (clase funcional III-IV de la NYHA) se correlaciona fuertemente con la probabilidad de cirugía en la fase activa, y se considera un predictor de mortalidad durante la fase activa y hasta el primer año desde el diagnóstico<sup>218</sup>. Como hemos comentado con anterioridad, estos resultados se han visto reflejado por las guías de práctica clínica, que incluso realizan una recomendación acerca del momento más indicado para realizar la cirugía. La localización aórtica de la infección hace más probable el desarrollo de insuficiencia cardíaca, debido a que la destrucción y la insuficiencia valvular aguda es peor tolerada hemodinámicamente por el ventrículo izquierdo que en el caso de la insuficiencia mitral<sup>213</sup>.

La infección no controlada aparece como un factor predictor de cirugía precoz y mortalidad hospitalaria en la serie global, pero tan solo como predictor de mortalidad hospitalaria en el período más reciente. A lo largo de la serie sigue siendo más frecuente que la causa de la indicación quirúrgica sea la insuficiencia cardíaca, y al disminuir el tamaño de la población estudiada y, por tanto, el número de eventos en la serie, es lógico que puedan desaparecer del modelo predictivo las variables que presentaban menor significación estadística.

Cuando hablamos de mortalidad hospitalaria la mayoría de los datos publicados coinciden en señalar como factores predictores independientes al desarrollo de complicaciones propias de la infección (insuficiencia cardíaca, infección no controlada, embolismo, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal aguda, extensión perianular), las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* y la presencia de comorbilidades asociadas (fundamentalmente medidas por índice de Charlson)<sup>72,282,306</sup>. Cumplir alguna de las indicaciones para someterse a cirugía se relaciona con una probabilidad de mortalidad más elevada<sup>282</sup>.

Sin embargo, una vez realizada la indicación, someterse a cirugía durante la fase activa parece confirmarse como un factor predictor de buen pronóstico para la mortalidad hospitalaria<sup>72,306,307</sup>. En nuestra serie, la cirugía electiva (que definimos como aquella que se practicó durante la fase estable de la enfermedad, a partir 10 días desde el inicio del tratamiento antibiótico) se mostró como un factor independiente de buen pronóstico en la serie global y en el período más reciente.

En las guías de práctica clínica 2015 de la ESC tan solo se recogen dos situaciones clínicas en las que puede plantearse una cirugía con prioridad electiva (tras 1-2 semanas desde el inicio de tratamiento antibiótico): la infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes y la endocarditis protésica causada por estafilococos o por bacterias gram negativas no HACEK<sup>53</sup>. Sin embargo, en el texto se especifica que aquellos pacientes con insuficiencia valvular grave bien tolerada (clase NYHA I-II) sin causas para indicación quirúrgica pueden recibir tratamiento antibiótico y realizarse un seguimiento clínico y ecocardiográfico estrecho, y optar por cirugía electiva dependiendo de la tolerancia de la lesión valvular de acuerdo a las recomendaciones de cirugía para pacientes con valvulopatías<sup>224</sup>. En nuestra serie los pacientes que se intervinieron de forma electiva cumplían con esta condición.

Otros autores también han comunicado que las infecciones producidas por *Streptococcus* grupo viridans tienen un pronóstico más favorable<sup>72</sup>, hecho que también hemos

identificado en nuestro trabajo cuando analizamos la mortalidad hospitalaria. Este grupo de microorganismos son más frecuentes en pacientes con endocarditis nativa con cardiopatía predisponente, y característicamente son menos virulentos y presentan menos resistencias antibióticas que cuando se comparan con los estafilococos o enterococos. Es muy posible que en ello radique la razón de por qué las infecciones producidas por *Streptococcus* del grupo viridans tienen un pronóstico más favorable.

Cuando analizamos los factores predictores de eventos en el seguimiento, observamos como la ausencia de una cardiopatía predisponente constituye un factor predictor de no cirugía en el seguimiento, situación que se corrige en el período más reciente. Como hemos comentado con anterioridad, en el período más reciente ha disminuido la proporción de pacientes con valvulopatía reumática. Por tanto, aquellos pacientes que no precisan ser intervenidos durante la fase activa y sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa tienen la misma probabilidad de necesitar cirugía en el seguimiento, tengan o no una cardiopatía predisponente.

De hecho, cuando analizamos la influencia que puede tener haberse sometido a cirugía en la fase activa (ya fuera de forma electiva o urgente), vemos que esta circunstancia predecía en nuestra serie una menor probabilidad de desarrollar eventos en el seguimiento (muerte o cirugía tardía). Esta circunstancia está descrita en otras series de pacientes y se atribuye a

Las infecciones producidas por *Enterococcus* spp. se asociaron en nuestra serie a más eventos en el seguimiento, a expensas fundamentalmente de mayor mortalidad tardía, debido a que los pacientes que sufren endocarditis por este tipo de microorganismos suelen presentar una peor condición clínica: más edad, mayores índices de comorbilidad y de mortalidad al año<sup>139</sup>.

### 5.1.6. Análisis de predictores de asociados a endocarditis infecciosa en ausencia de cardiopatía estructural

En nuestro trabajo el único factor de riesgo que se asociaba de forma independiente a la endocarditis infecciosa en pacientes sin cardiopatía predisponente fue el catéter intravascular. Por el contrario, que la infección estuviera producida por *Streptococcus* del grupo viridans hacía menos probable que la infección asentara sobre válvulas previamente sanas. En el único análisis similar que hemos encontrado en la literatura, Olmos *et al*<sup>107</sup> describen como factores independientes asociados a las infecciones sobre válvulas nativas sanas la edad < 65 años, las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus bovis*, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y la detección de vegetaciones por ecocardiograma. Sus resultados se apoyan en una mayor proporción de pacientes jóvenes y mayor cantidad de infecciones producidas por estos microorganismos en los pacientes con válvulas normales.

Ya hemos comentado con anterioridad porque este tipo de microorganismos tendría la capacidad patogénica para infectar el endocardio de pacientes sin cardiopatía predisponente. En ese mismo escenario, parece que los microorganismos que pertenecen a los *Streptococcus* del grupo viridans tendrían una menor capacidad para producir infecciones sobre tejido valvular sano<sup>308</sup>, precisando reconocer sialoglicanos plaquetarios como intermediarios para la unión al endotelio valvular dañado<sup>309</sup>, y por lo tanto se asocian como menor probabilidad a este subgrupo de pacientes. Llama la atención que en el trabajo de Olmos *et al*, a pesar de que las infecciones en pacientes sin cardiopatía son más frecuentes en pacientes más jóvenes, las infecciones producidas por *Streptococcus bovis* se asocian también de forma independiente a válvulas nativas normales. En otro trabajo publicado por su grupo, describen como la edad media de los pacientes con infecciones por este tipo de microorganismo no es tan elevada como se describe en series más antiguas<sup>138</sup>.

Respecto al antecedente del catéter intravascular, aunque en nuestra serie no existe un predominio de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus coagulasa negativos*, se identifica de forma independiente como factor de riesgo para padecer una infección sobre válvulas sanas. Los pacientes portadores de este tipo de catéter, en su mayoría pacientes en programas de hemodiálisis o con un proceso neoplásico activo o reciente, presentan estados proinflamatorios y protrombóticos, que en muchos casos acompañan a un estado de inmunodepresión. Esta condición provoca que no solo sean susceptibles a infecciones producidas por estafilococos, como sería de esperar por el acceso

vascular frecuente, sino también a otro tipo de microorganismos productores de endocarditis infecciosa.



### **5.1.7. Análisis comparativo en el grupo de pacientes sin cardiopatía**

En nuestro trabajo hemos analizado como ha evolucionado del endocarditis infecciosa en pacientes sin cardiopatía desde finales del siglo XX hasta los primeros años del siglo XXI. No hemos encontrado referencias en la literatura acerca de series que describan los cambios que se han producido en este subgrupo de pacientes en dicho período de tiempo.

Se ha producido un aumento muy significativo de la edad media de los pacientes que sufren un episodio de EI sin cardiopatía, con un aumento prácticamente de 20 años en dicha edad media. Este cambio ya se ha descrito previamente por otros autores tanto en series que analizan episodios de EI protésica y nativa<sup>14,19,282</sup>, como aquellos que han analizado solo EI nativa<sup>18</sup>. Además, con la edad aumenta la incidencia de EI debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor prevalencia de cardiopatías predisponentes, patología genitourinaria y gastrointestinal, diabetes mellitus o neoplasias<sup>76,77</sup>. En consecuencia, son más proclives a ser sometidos a técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, y tienen un contacto más estrecho con el sistema sanitario, motivo por el que estos pacientes cada vez adquieren más la infección en relación con la atención sanitaria<sup>12,70,71,75</sup>.

Estos cambios, que se han descrito globalmente para los pacientes con cualquier tipo de EI (protésica o nativa), también se ven reflejados en nuestros resultados. Podemos comprobar como en el caso de los pacientes con EI sin cardiopatía, en el período 2001-2014 hasta el 45% de los episodios se relaciona con la atención sanitaria, fundamentalmente a expensas de la EI nosohusial, y este porcentaje ha aumentado de forma muy significativa desde el primer período de estudio. Cuando analizamos los factores de riesgo no cardiológicos en este grupo vemos como el catéter intravascular, la insuficiencia renal, la patología digestiva o la inmunodepresión, a pesar de no mostrar diferencias significativas entre ambos períodos de estudio, son muy frecuentes. Esta situación basal de predisposición en muchos casos al contacto con el sistema sanitario favorece la adquisición de la enfermedad en relación a la atención sanitaria.

Cuando se analiza la puerta de entrada de la infección, observamos como en el segundo período se ha producido un descenso significativo en la proporción de casos en los que no se identifica una puerta de entrada, a expensas fundamentalmente de un aumento de casos en los que la presencia de un catéter intravascular se identificó como posible puerta de acceso para la infección. Esta es probablemente la causa por la que las infecciones en relación con la atención sanitaria son más frecuentes en el período 2001-2014. En un reciente trabajo en el que se realizó una búsqueda sistemática de la posible puerta de entrada en 318 casos de

El, hasta en el 74% de ellos se consiguió una identificación de la misma<sup>310</sup>. En este trabajo se identificaron un 41% de casos relacionados con la atención sanitaria, de los que el 44% correspondieron a un acceso vascular previo, el 28% a infecciones de dispositivos intracardíacos (marcapasos o desfibrilador) y el 28% restante a infección del lecho quirúrgico. El resto de posibles focos cutáneos se identificaron como infecciones adquiridas en la comunidad o en usuarios de drogas por vía parenteral.

El mayor tamaño de las vegetaciones en el segundo período de nuestro trabajo puede estar en relación a varios motivos. Es evidente que durante el período comprendido entre 2001 y 2014 la resolución de los sistemas de ecocardiografía transtorácica y transesofágica ha aumentado considerablemente, lo que puede conllevar a que esta diferencia en el tamaño no tenga un significado clínico en este análisis. Además existe una mayor proporción de casos en el segundo período en el que se realizaron estudios transesofágicos (17 de 26 casos en el período 1987-2000, a diferencia de los 66 de 83 casos entre 2001-2014), lo que puede conllevar a una mejor caracterización de las vegetaciones. En nuestro estudio hemos utilizado la medida del diámetro mayor de la vegetación medido por ecocardiografía bidimensional, obviando en este caso que ya existen trabajos que sugieren que la ecocardiografía tridimensional caracteriza mejor este tipo de lesiones<sup>103</sup>. Además de las diferencias en el perfil epidemiológico de la infección (mayor edad y mayor adquisición en relación con la atención sanitaria), no hemos identificado otros criterios que justifiquen un mayor tamaño de las vegetaciones en el segundo período.

En nuestro trabajo no hemos identificado cambios en el perfil microbiológico de la EI en pacientes sin cardiopatía entre ambos períodos. Las infecciones por estafilococos son mayoritarias en ambos períodos (34,6% entre 1987-2000 y el 26,9% entre 2001-2014), seguidas por las infecciones por *Enterococcus* spp. y por *Streptococcus* del grupo viridans. La incidencia de infecciones por estos microorganismos no se ha modificado sustancialmente a lo largo del período, fenómeno que nuestro grupo ya había descrito en la epidemiología general de la EI sobre válvula nativa en un trabajo anterior<sup>18</sup>. Sabemos que las series que incluyen a pacientes adictos a drogas por vía parenteral presentan un mayor número de casos por *Staphylococcus aureus*<sup>10</sup>, pero nosotros hemos excluido a este grupo de pacientes por su perfil clínico, epidemiológico y pronóstico concreto, como hemos señalado con anterioridad.

Por otro lado, el envejecimiento de la población también es el origen de un aumento de las infecciones por *Streptococcus bovis* y *Enterococcus* spp., lo que hace que en nuestra serie se mantenga una alta proporción de casos producidos por estos microorganismos (hasta

ser el segundo grupo más frecuente tras las infecciones por estafilococos, con un 22% de los casos entre 2001-2014)<sup>196,311</sup>. En un trabajo de Olmos *et al* que analizaba las diferencias entre las EI producidas por *Streptococcus bovis*, *Enterococcus* spp. y *Streptococcus* del grupo viridans se describe un aumento en la incidencia de casos de EI por *Enterococcus* spp., mientras que la incidencia de casos por *Streptococcus bovis* y *Streptococcus* grupo viridans permanecía estable (análisis realizado entre los años 1996-2004 y 2005-2013). Los casos producidos por *Streptococcus bovis* se presentaban en pacientes de mayor edad respecto a los casos producidos por *Streptococcus* grupo viridans (y similar a la de *Enterococcus*), asociaban una alta prevalencia de tumores colónicos (con predominio de lesiones benignas) y se presentaban con mayor frecuencia en pacientes sin cardiopatía predisponente al compararlos con los casos producidos por *Enterococcus* spp<sup>138</sup>.

Nuestro trabajo es la única serie de casos de EI en pacientes sin cardiopatía hasta la fecha en la que se analiza si la microbiología de la infección en este tipo de pacientes ha cambiado. Los resultados avalan que la microbiología en este tipo de pacientes no ha cambiado sustancialmente entre los dos períodos estudiados, y que además este perfil microbiológico se parece mucho al de la EI sobre válvula nativa con cardiopatía. La razón fundamental puede radicar en que el cambio más importante en la epidemiología de la EI sobre válvula nativa es el aumento en la edad media de los pacientes. Es razonable que el perfil microbiológico siga siendo similar entre ambos períodos estudiados, ya que nuestros pacientes presentan similares comorbilidades a lo largo de los años de estudio.

Los pacientes del período 2001-2014 presentaron una alta tasa de desarrollo de complicaciones severas (prácticamente el 90% presentaron algún tipo de complicación), fundamentalmente a expensas de una mayor probabilidad de presentar insuficiencia cardíaca e infección no controlada. Si comparamos nuestros resultados con los del trabajo de Olmos *et al* que analiza las características de la EI en los pacientes sin cardiopatía, observamos como la tasa de desarrollo de insuficiencia cardíaca fue similar a la nuestra (un 67,1% en su serie por un 72,3% en la nuestra), al igual que sucede con la infección no controlada (24,6% en la suya por 28,9% en la nuestra)<sup>107</sup>. No hubo diferencias en la tasa de embolismos a pesar de un mayor tamaño de las vegetaciones en el segundo período, probablemente debido a que en ambos grupos son mayores de 10 mm, pero no mayores de 15 mm, valores entre los que no se hace ninguna distinción en las guías de práctica clínica a la hora de indicar la cirugía por motivo de fenómenos embólicos<sup>53</sup>.

La diferencia fundamental que existe en nuestro trabajo es la bajísima tasa de estas complicaciones en el primer período (un 34,6% de insuficiencia cardíaca y un 3,8% de infección no controlada). Dado que no se ha producido un cambio en la microbiología de la infección, creemos que esta diferencia tan significativa se debe fundamentalmente a la mayor edad media en el segundo período, y probablemente a un peor perfil clínico. Como ya hemos comentado anteriormente, las comorbilidades que se recogen nuestro estudio estudian la mayor probabilidad que presentan estos pacientes de presentar EI, pero no constituyen un índice de comorbilidad clínico o quirúrgico que nos permita analizar cuál es el riesgo de mortalidad de nuestros pacientes.

En cualquier caso, resulta plausible que al haber una mayor tasa de complicaciones a expensas de insuficiencia cardíaca y de infección no controlada, la tasa de cirugía durante la fase activa de la infección también sea más elevada en el segundo período de estudio. La causa más frecuente para indicar cirugía fue la insuficiencia cardíaca en ambos períodos. En nuestra serie esta diferencia se debía fundamentalmente a expensas de una mayor tasa de cirugía en una fase electiva (que en nuestro estudio se consideraba a partir de 10 días desde el inicio del tratamiento antibiótico), y se mantenía una tasa similar de cirugía urgente (primeros 10 días de tratamiento antibiótico).

En las guías de práctica clínica de la ESC 2015 se indican tan solo dos situaciones para la cirugía en pacientes con EI insuficiencia cardíaca: la cirugía emergente (primeras 24 horas) para pacientes en situación de edema pulmonar refractario o shock cardiogénico; y la cirugía urgente (se lleva a cabo en pocos días) para pacientes con insuficiencia cardíaca aguda grave<sup>53</sup>. Sin embargo, en el tratamiento de las complicaciones se especifica que aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional I-II o con buena respuesta a tratamiento diurético, se indique la cirugía electiva (a partir de 1-2 semanas de tratamiento antibiótico) según las guías de práctica clínica para pacientes con valvulopatías<sup>224</sup>. En nuestro trabajo no hemos cuantificado el grado de severidad de la insuficiencia cardíaca, pero que la mayoría de los pacientes que se intervenían lo hiciesen de manera electiva orienta a una baja proporción de casos de insuficiencia cardíaca grave. La presencia de datos de infección no controlada no obliga a la cirugía de forma emergente, y las indicaciones según las guías de práctica clínica mezclan en algunos casos la prioridad urgente y la electiva. También es más frecuente en el segundo período en nuestra serie, pero por este motivo es probable que no se vea una mayor proporción de cirugía urgente en nuestros resultados.

La mortalidad hospitalaria de la EI en pacientes sin cardiopatía ha aumentado en nuestra serie, desde un 15,5% entre 1987-2000 hasta un 36,1%. Esta tasa de mortalidad en el segundo período es similar a la que comunican Olmos *et al.* en su trabajo (con una tasa de mortalidad del 30,6% en pacientes sin cardiopatía). En su caso justifican esta alta tasa en una mayor tasa de complicaciones intrahospitalarias (fundamentalmente insuficiencia cardíaca e infección no controlada) y a un peor perfil microbiológico (mayor incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus bovis*). Además describen como factores predictores independientes de mortalidad o cirugía las infecciones por *Staphylococcus aureus*, las complicaciones perianulares, la insuficiencia cardíaca y la infección no controlada<sup>107</sup>. En la serie publicada por Sun *et al.* se describe sin embargo una menor tasa de cirugía en los pacientes sin cardiopatía, debido fundamentalmente a un riesgo quirúrgico muy elevado en comparación a los pacientes con cardiopatía (una puntuación EuroScore II de 10,2 puntos de media en pacientes sin cardiopatía, por un 5 de media en pacientes con cardiopatía), lo que desembocó en una tasa de cirugía más baja (56% vs 72%, respectivamente) y una mortalidad a los 6 meses 3 veces superior (27% vs 9%)<sup>65</sup>.

En nuestra serie una vez más observamos que los casos sin cardiopatía en el primer período tenían un perfil clínico más favorable (pacientes más jóvenes, con menor probabilidad de adquisición en relación a la atención sanitaria, menor tasa de complicaciones y menor mortalidad), y esta es la razón por la que al comparar en nuestra serie ambos períodos obtenemos diferencias tan significativas en cuanto al pronóstico, como hemos descrito anteriormente en el caso del desarrollo de complicaciones.

Otros autores que comunicaron sus resultados en pacientes sin cardiopatía en un período similar a nuestro primer período (1987-2000) describían una mortalidad similar a la nuestra. En un estudio publicado por Tornos *et al.* en 1995 se describe un 12% de mortalidad en un grupo de pacientes con EI sobre válvula nativa estudiados entre 1984 y 1992, en los que el 42% de los casos ocurría en pacientes sin cardiopatía<sup>312</sup>. En otro estudio de Selton-Suty que analizaba 297 casos de EI sobre válvula nativa entre 1990 y 1991, la mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes sin cardiopatía fue del 19% (por un 15,4% en nuestra serie)<sup>62</sup>. Eran pacientes de una edad media más elevada que en nuestro primer período (57 años) en los que predominaban las infecciones por *Streptococcus bovis* y *Enterococcus spp.*, seguidos por *Streptococcus* grupo viridans y por estafilococos, y que presentaron una tasa de cirugía del 35% (por un 34,6% de cirugía en la fase activa de la infección en nuestra serie).

Podemos comprobar por tanto que cuando comparamos nuestros datos en ambos períodos con trabajos en la misma línea y realizados en épocas contemporáneas, hemos obtenido resultados similares en cuanto a tasas de cirugía y mortalidad hospitalaria. Por lo tanto consideramos que las diferencias que hemos encontrado en la comparación entre los dos períodos de estudio en el grupo de pacientes sin cardiopatía expresan una evolución en este subgrupo desde un perfil más benigno a uno de peor pronóstico durante la fase activa de la infección.

#### **5.1.8. Análisis de supervivencia en función del período de estudio en pacientes sin cardiopatía**

Al igual que al realizar la comparación de las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas durante la fase activa, no hemos encontrado en la literatura datos sobre seguimiento a largo plazo que comparen si la supervivencia en pacientes sin cardiopatía es diferente según el período estudiado. Al comparar tanto la mortalidad total, como la mortalidad tardía, la necesidad de cirugía en el seguimiento o la presencia de algún evento en el seguimiento (cirugía o mortalidad tardía), no hemos encontrado diferencias entre la supervivencia a largo plazo entre ambos períodos de estudio.

#### **5.1.9. Análisis de predictores de eventos en pacientes sin cardiopatía**

En el análisis de predictores de eventos hemos identificado como predictores de cirugía en la fase activa para los pacientes sin cardiopatía el desarrollo de insuficiencia cardíaca y el absceso intracardíaco. Ambas situaciones constituyen 2 de las 3 principales indicaciones para cirugía en los pacientes con EI, dado que al absceso se considera como situación de infección no controlada en las guías ESC de 2015<sup>53</sup>. Ya hemos descrito con anterioridad como la insuficiencia cardíaca es la causa más frecuente de indicación quirúrgica y que el grado de severidad de esta se considera un factor predictor independiente de mortalidad hospitalaria y durante el primer año tras el diagnóstico. En cuanto al absceso, en las mismas guías se considera como un signo de infección no controlada y prácticamente constituye una indicación quirúrgica por su mismo. La presencia de abscesos por extensión perianular de la infección es común en la EI sobre válvula nativa (entre un 10-40%), y algunos autores han descrito un riesgo de mortalidad más elevada y que la cirugía puede mejorar el pronóstico de estos pacientes<sup>87</sup>.

Al igual que al analizar la serie global, la edad  $\geq 70$  años constituye un factor predictor independiente de mortalidad hospitalaria en los pacientes que sufren un episodio de EI en ausencia de cardiopatía predisponente. Ya hemos analizado anteriormente como la edad

avanzada no debe considerarse como una contraindicación para cirugía, pero probablemente este subgrupo de pacientes presenta una peor condición clínica o un alto riesgo quirúrgico que no ha sido reflejado en nuestro trabajo, y que por tanto podría condicionar este peor pronóstico a corto plazo. La infección no controlada aparece como factor predictor independiente de mortalidad hospitalaria en estos pacientes, hecho que también ha sido descrito en otras series<sup>222</sup>, en la que se identifica la infección no controlada como un factor predictor independiente de mortalidad en pacientes que requieren cirugía urgente. Sabemos que esta complicación, que suele presentarse como fiebre persistente más allá de los primeros 7-10 días desde el inicio de tratamiento antibiótico, puede ser debida a varias razones: tratamiento antibiótico inadecuado, microorganismos resistentes al tratamiento antibiótico, infección localmente no controlada (absceso, fístula, pseudoaneurismas), complicaciones embólicas o infección a distancia (por ejemplo infartos esplénicos sépticos). Cuando aparece esta situación clínica es necesario deben ser reemplazadas las vías periféricas, se deben buscar datos de afectación local (ecocardiograma transtóraco o transesofágico para descartar la presencia de complicaciones perianulares) y extracardíaca (TC, RMN o angiografía) y repetir los hemocultivos<sup>210</sup>.

La infección producida por *Enterococcus* spp. se ha mostrado como factor predictor de cirugía tardía y de cualquier evento en el seguimiento (muerte o cirugía tardía). Sabemos que la infección por este tipo de microorganismos es propia de pacientes de edad avanzada (edad media 65 años), y hasta el 30% de los casos se adquieren en relación con la atención sanitaria, por lo que suelen presentar comorbilidades asociadas con mayor frecuencia: pacientes en hemodiálisis, diabéticos y con un índice de comorbilidad más elevado que cuando se comparan con las infecciones producidas por estreptococos orales o del grupo D<sup>139</sup>. Cuando se analizan la mortalidad a un año se identifican la edad, las complicaciones a nivel del sistema nervioso central y la insuficiencia cardíaca como predictores independientes. Al analizar la serie completa, se describe que la mortalidad al año en pacientes con infecciones por estreptococos orales o estreptococos del grupo D es significativamente menor que en pacientes con infecciones por *Enterococcus* spp. Recientemente un grupo español ha descrito una prevalencia elevada de neoplasia colorrectal en pacientes con EI causada por *Enterococcus faecalis* con foco infeccioso desconocido, a los que se realizó sistemáticamente colonoscopia en busca de enfermedad a nivel del colon. La mayor prevalencia de neoplasia colorrectal demostrada para este subgrupo de pacientes cuando se compara con la población general también podría justificar una mayor probabilidad de mortalidad en el seguimiento<sup>140</sup>.

Parece que la cirugía en estos pacientes no resulta como un factor protector, por lo que resulta plausible que en este tipo de pacientes, dado el alto índice de comorbilidades que presentan, se opte inicialmente por tratamiento médico. En un análisis posterior hemos comprobado como los pacientes con EI por *Enterococcus* spp. sin cardiopatía presentan una localización más frecuentemente aórtica (un 64% frente al 37,3% en el resto de microorganismos,  $p = 0,018$ ), y una tendencia no significativa a tratamiento conservador mas frecuente (56% frente a un 33,3%,  $p = 0,097$ ), con similares tasas de complicaciones y de insuficiencia cardíaca, cuando se comparan con el resto de microorganismo. La insuficiencia aórtica significativa (que en un primer momento debido a la situación clínica o el riesgo quirúrgico del paciente no se interviene) evoluciona en el seguimiento de forma más rápida hasta alcanzar criterios de tratamiento quirúrgico, y por lo tanto predice una probabilidad más alta de intervenirse en el seguimiento.



#### **5.1.10. Análisis comparativo en función de la edad en pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo**

En esta fase de nuestro trabajo hemos analizado los cambios epidemiológicos y las dificultades en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes que experimentan un episodio de EIVNI, enfocado hacia las diferencias que podemos encontrar en el pronóstico de pacientes de una mayor edad, pero en los que aún puede realizarse un tratamiento intensivo de su enfermedad y, sobretodo, que presentan más comorbilidades: factores de riesgo cardiovascular, estados inmunodeprimidos, prevalencia de enfermedad genitourinaria o gastrointestinal. Por tanto, son más proclives a ser sometidos a técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, con la consecuencia de un mayor riesgo a adquirir la infección en relación con la atención sanitaria<sup>25</sup>. Además, aportamos información relevante respecto a las características de este grupo de pacientes que no presentan una cardiopatía predisponente previa.

Cuando realizamos el análisis de factores predictores de eventos en la serie global, observamos como la edad  $\geq 70$  años predecía de forma independiente tanto una menor probabilidad de cirugía en la fase activa, como una mayor probabilidad de mortalidad hospitalaria. Se utilizó este punto de corte porque se consideró que la prevalencia de factores de riesgo para la infección (tanto cardiológicos como no cardiológicos) es máxima a partir de esta edad, sobretodo al tener en cuenta que en los últimos años los dos grupos más frecuentes son la EI en pacientes sin cardiopatía y en pacientes con valvulopatía degenerativa, como se ha comentado con anterioridad. Al analizar los factores predictores de eventos en la serie observamos que la edad, como variable cuantitativa, se mostraba como factor predictor independiente de dichos eventos. Cuando realizábamos el análisis separando la edad en dos grupos, fue a partir de los 70 años cuando mostraba una mayor significación estadística.

Varios autores han descrito en los últimos años el perfil clínico y pronóstico de los pacientes de edad avanzada que experimentan un episodio de EI. Se trata de pacientes en su mayoría varones, con tasas más elevadas de enfermedad valvular degenerativa subyacente, y con una localización mitral de la infección más frecuente<sup>293</sup>. Los datos en cuanto al sexo más afectado son contradictorios, puesto que otros autores han descrito una proporción creciente de mujeres a edades más avanzadas<sup>76</sup>. En nuestro caso observamos una tendencia no significativa al aumento en la proporción de mujeres en el grupo de pacientes de edad más avanzada. También existía una tendencia no significativa a detectarse vegetaciones por ecocardiograma transtorácico en los pacientes de mayor edad, lo que contrasta con los datos que publican otros autores. La mayoría de ellos coinciden en que los pacientes de más edad

presentan un curso clínico más insidioso, con mayores dificultades para llegar al diagnóstico por una menor incidencia de fiebre o soplos de nueva aparición, mayores dificultades en la detección de vegetaciones por ecocardiograma y tasas menores de embolismo, shock séptico o fenómenos inmunológicos<sup>77,294</sup>. Los pacientes de mayor edad presentaron una puerta de entrada digestiva con mayor frecuencia, muy probablemente en relación a que la prevalencia de patologías del aparato gastrointestinal (en especial la patología de colon) es mayor en pacientes más ancianos. En nuestra serie no encontramos diferencias en la detección de vegetaciones o en el desarrollo de complicaciones, probablemente porque estas series analizan el global de los pacientes con un episodio de EI (incluidos aquellos pacientes con EI protésicas y sobre dispositivos intracardíacos), y nuestro estudio se centra en pacientes con EI sobre válvulas nativas del lado izquierdo.

Podemos observar como la EIVNI en pacientes mayores de  $\geq 70$  años se limita tan solo a dos grupos: aquellos que presentan una valvulopatía degenerativa, y los que no tienen cardiopatía predisponente. Esta proporción es significativamente más elevada en los pacientes de mayor edad. Es evidente que si la prevalencia de valvulopatía degenerativa aumenta con la edad, como parece razonable, también lo haga la prevalencia de endocarditis infecciosa en este grupo cuando la comparamos con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, que exista una proporción similar de casos en pacientes sin cardiopatía (un 50%) no resulta tan esperable. En nuestra serie no existe en general una mayor prevalencia de factores de riesgo no cardiológicos para contraer la enfermedad (salvo una mayor proporción de pacientes con sondaje vesical permanente), pero sí mayor riesgo de contraer la infección en relación con la atención sanitaria (un 41% en los pacientes de mayor edad frente a casi un 24% en los más jóvenes). Para Durante-Mangoni *et al*, los pacientes más ancianos sí presentan mayor prevalencia de diabetes mellitus o antecedentes de neoplasia reciente o activa, y también presentan un proporción más elevada de casos relacionados con atención sanitaria<sup>77</sup>.

En lo referente a la microbiología, los pacientes de mayor edad suelen presentar más infecciones por *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis* y *Enterococcus* spp., y menos episodios producidos por estafilococos<sup>77,209,294,313</sup>. En nuestra serie no hemos encontrado diferencias entre ambos grupos de edad respecto a la etiología de la infección, y se mantienen una tasa similar de casos debidos a estafilococos (un 29% en los más jóvenes por un 25% en los más ancianos) y *Streptococcus* del grupo viridans (28 % en  $< 70$  años y un 23% los  $\geq 70$  años) . Existe aumento en el número de casos por *Enterococcus* spp. (del 17% al 25%), pero este aumento no es significativo. En otro trabajo publicado por López *et al*<sup>76</sup>, la proporción de casos por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans* desciende hasta los 65 años (punto a partir

del cual se mantiene igual), los casos por *Staphylococcus* coagulasa negativo desciende en mayores de 70 años, y los casos producidos por *Enterococcus* spp. y *Streptococcus bovis* aumentan progresivamente con la edad. Aunque en nuestro estudio no existen diferencias en cuanto a la incidencia de estos microorganismos si los comparamos con el grupo de pacientes más jóvenes, los casos en el grupo de pacientes de mayor edad sí sigue una distribución similar a la descrita por estos autores. Llama la atención que, a pesar de una mayor proporción de endocarditis relacionada con atención sanitaria en los pacientes de mayor edad, no presentan más infecciones por estafilococos. Los estudios a los que hemos hecho referencia una vez más incluían a pacientes con endocarditis protésica y portadores de dispositivos, y nuestros datos se centran en pacientes con endocarditis nativa.

No hemos encontrado diferencias en la tasa de desarrollo de complicaciones cuando se compararon ambos grupos de edad, pero sí una menor tasa de cirugía durante la fase activa de la infección. Ya hemos analizado anteriormente que esta diferencia en la tasa de cirugía está muy probablemente en relación a un mayor riesgo quirúrgico (circunstancia que no hemos analizado en nuestro trabajo). Este hecho es probablemente la causa de una mayor tasa de mortalidad hospitalaria en los pacientes más ancianos (casi un 40% frente al 21% en los pacientes más jóvenes), como han descrito previamente otros autores que hemos citado con anterioridad<sup>76,77</sup>.

Cuando realizamos el análisis comparativo en función de la edad tan solo en el grupo de pacientes sin cardiopatía solo hemos observado diferencias respecto a la localización de la infección (mayor localización mitral, al igual que al comparar la serie global en función de la edad) y una mayor mortalidad hospitalaria (el 47% en  $\geq 70$  años frente al 22% en  $< 70$  años). No encontramos diferencias significativas en la tasa de cirugía en la fase activa, era mayor en los pacientes más jóvenes (un 64% en los  $< 70$  años por un 47% en los más ancianos). Si tenemos en cuenta que al analizar este grupo de pacientes la muestra queda en 109 individuos, es posible que no tengamos suficiente potencia estadística para registrar diferencias en este sentido. No hemos encontrado en la literatura series que realicen un análisis similar al nuestro, por lo que no podemos comparar nuestros resultados.

### **5.1.11. Análisis de supervivencia en función de la edad en pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo**

La edad ha sido descrita previamente no solo como un factor de riesgo de mortalidad hospitalaria, sino también como un posible factor predictor de mortalidad en el seguimiento. Está en discusión si la edad por si misma constituye un factor independiente que pueda predecir eventos en el seguimiento, o si bien las comorbilidades asociadas a la edad constituyen un factor de confusión que produce que los pacientes más ancianos presenten una mayor morbimortalidad<sup>25</sup>.

En nuestra serie, al analizar los factores predictores de eventos clínicos (cirugía en la fase activa, mortalidad hospitalaria, cirugía en el seguimiento, mortalidad en el seguimiento, mortalidad total o la combinación de mortalidad y cirugía en el seguimiento) hemos comprobado como la edad  $\geq 70$  años aparece como un importante factor predictor de mortalidad hospitalaria. En el análisis de supervivencia a largo plazo de los eventos clínicos tan solo encontramos diferencias estadísticamente significativas al analizar la mortalidad total, tanto en la serie global como en el grupo de pacientes sin cardiopatía. Al existir una mayor mortalidad hospitalaria en los pacientes de mayor edad, si que encontramos una clara diferencia en la mortalidad total durante el seguimiento. Sin embargo, si nos fijamos en la morfología de las curvas de supervivencia, al analizar la mortalidad tardía en la serie global (es decir, la mortalidad en el seguimiento en pacientes que sobreviven a un episodio de endocarditis infecciosa) observamos como durante los primeros 4 años (50 meses) existe una tendencia a un exceso de mortalidad en el grupo de pacientes  $\geq 70$  años. Esta diferencia no resulta estadísticamente significativa (valor de  $p = 0,061$  para el test de log-rank) para todo el período de seguimiento, pero podría orientar hacia la necesidad de realizar un seguimiento más estricto en estos pacientes. La curva de supervivencia de la serie global para eventos en el seguimiento (muerte o cirugía tardía) también muestra un importante exceso de riesgo en los primeros 50 meses, presumiblemente a expensas de ese exceso de mortalidad tardía, puesto que cuando se analiza la cirugía tardía por separado prácticamente ambas curvas son superponibles.

Cuando se analizan las curvas de supervivencia en los pacientes sin cardiopatía predisponente hemos obtenido unos resultados similares, con un exceso de mortalidad total en los pacientes de mayor edad, y supervivencias similares para mortalidad tardía o cirugía tardía. En este subgrupo, los pacientes de mayor edad si que mostraban una mayor probabilidad de sufrir algún evento en el seguimiento.

La mayoría de los estudios que analizan la supervivencia a largo plazo de pacientes que sufren un episodio de endocarditis infecciosa describen un exceso de morbimortalidad en los primeros años tras el diagnóstico al compararlos con la población general<sup>286,290</sup>. Para Thuny *et al* al exceso de riesgo se centran sobretudo en el primer año tras el alta hospitalaria, y lo a que las recurrencias, reinfecciones y la necesidad de intervención quirúrgica por el defecto valvular ocasionado se centran sobretudo en este primer año. Sin embargo, para Ternhag *et al* el riesgo permanece elevado al menos durante los primeros 5 años cuando se compara con la supervivencia esperada para la población general, una vez ajustada por edad y sexo.

## 5.2. Análisis sobre la conducta de los profesionales sanitarios ante las recomendaciones de profilaxis de endocarditis infecciosa en nuestro medio

La principal conclusión de esta encuesta es que existe una enorme variabilidad en la conducta ante la profilaxis de EI en nuestro medio. Existe un importante desconocimiento sobre la magnitud, importancia y microbiología de la EI. La mayoría de los encuestados creen efectiva la profilaxis de EI y la usan en su práctica clínica, aunque siguen guías y recomendaciones distintas (las guías europeas para los cardiólogos, las de sus sociedades científicas para los dentistas y ninguna o las europeas para los médicos de atención primaria). En cuanto a los distintos procedimientos dentales u orales de riesgo, los dentistas y médicos de AP se aproximan más a lo recomendado, mientras que los cardiólogos recomiendan en exceso la profilaxis de EI ante manipulaciones de bajo riesgo. Lo contrario ocurre con las enfermedades cardíacas ante las que se indica profilaxis de EI, en donde se observa un exceso de indicaciones por parte de dentistas y de médicos de atención primaria en situaciones sin ningún riesgo (stents coronarios, bypass aorto-coronario, fibrilación auricular sin cardiopatía)<sup>53</sup>.

Aunque la amoxicilina es el antibiótico más usado, de acuerdo con lo recomendado por las guías, un número elevado de médicos de atención primaria y dentistas usan pautas distintas a las recomendadas. Por otra parte, la mayoría de los dentistas y médicos de atención primaria y más de un 25% de cardiólogos creen erróneamente que el tratamiento preventivo antibiótico erradica los microorganismos causantes habituales de EI.

Estos resultados coinciden con la información previa publicada en España hace años<sup>314,315</sup>, lo que indica que se ha avanzado muy poco en el conocimiento de las recomendaciones de profilaxis de la EI. El exceso de uso de profilaxis por parte de los cardiólogos en situaciones que antes se consideraban de riesgo (pero no desde 2007-2009), puede ser debido a la creencia, por una parte, de que merece la pena la administración de una pauta antibiótica sencilla y sin apenas efectos secundarios para evitar posibles casos de una enfermedad tan grave como la EI<sup>316</sup>. Por otra, a que la falta de evidencia que reflejan las guías traduce la ausencia de estudios con el suficiente peso estadístico para demostrarla.

El exceso de indicaciones por parte de dentistas y médicos de AP en situaciones de bajo o nulo riesgo solo se explica por el desconocimiento de la etiopatogenia de la EI. Por otra parte, es posible que las opiniones de estos profesionales sean meramente especulativas en situaciones poco frecuentes en su práctica clínica, como son las cardiopatías congénitas.

Las limitaciones de este estudio son las propias de una encuesta de cumplimentación voluntaria, aunque la selección previa aleatorizada de los encuestados y el elevado porcentaje de respuestas (96%) refuerza su valor. El número de cardiólogos en cifras absolutas es bajo respecto al de otros facultativos, lo que se explica por su menor cuantía relativa. Por otra parte, nuestros datos se limitan aun área de salud de la provincia de Córdoba, por lo que no pueden extrapolarse a otras áreas geográficas. La razón de incluir solo el área dependiente de nuestro hospital fue garantizar una mayor homogeneidad en la muestra de profesionales encuestados, a los que se les informa desde el servicio de Cardiología de las normas de profilaxis recomendadas, ya que es posible que en otras áreas se difundan distintas pautas de profilaxis. Serían necesarios estudios a escala nacional, con un tamaño muestral mayor para confirmar esta presunción. Si esto fuera así, parecería necesario elaborar estrategias de formación en esta situación clínica para todos los colectivos profesionales implicados, siendo para ello imprescindible la coordinación y colaboración de todas las sociedades científicas implicadas.

## 6. CONCLUSIONES





1. Actualmente la mayoría de los pacientes que sufren un episodio de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo no presentan una cardiopatía predisponente.
2. La edad media de los pacientes sin cardiopatía ha aumentado considerablemente en los últimos años, y es similar a la edad de los pacientes que sí presentan una cardiopatía previa.
3. Los pacientes que no presentan una cardiopatía predisponente previa presentan con mayor frecuencia factores de riesgo no cardiológicos para padecer la enfermedad y adquieren la infección en relación a atención sanitaria de forma más habitual.
4. El pronóstico de los pacientes sin cardiopatía ha empeorado en los últimos años, a expensas de una mayor tasa en el desarrollo de complicaciones y mortalidad hospitalaria. Si sobreviven presentan una menor probabilidad de intervenir en el seguimiento, con una supervivencia similar a largo plazo.

5. En el momento del diagnóstico, una edad igual o superior a los 70 años constituye un importante factor predictor para el desarrollo de eventos clínicos, aunque este hallazgo podría estar influenciado por un mayor riesgo quirúrgico y una menor tasa de cirugía en los pacientes de mayor edad.
  
6. Existe una enorme variabilidad en la prescripción de profilaxis antibiótica para prevenir la endocarditis infecciosa entre los profesionales sanitarios más implicados en este procedimiento. Los cardiólogos prescriben en exceso la profilaxis ante procedimientos de bajo riesgo; los médicos de atención primaria y odontólogos ante situaciones o factores de riesgo no incluidos en las guías de práctica clínica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA



1. Millar BC, Moore JE. Emerging issues in infective endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):1110-1116.
2. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J*. 1885;1(1262):577-579.
3. Hufnagel Ca, Harvey Wp, Rabil Pj, *et al*. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery*. 1954;35(5):673-683.
4. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, *et al*. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med*. 1991;324(12):795-800.
5. Habib G, Hoen B, Tornos P, *et al*. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-2413.
6. Flachskampf F a., Wouters PF, Edvardsen T, *et al*. Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):353-365.
7. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, *et al*. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5):436-444.
8. Musso M, Petrosillo N. Nuclear medicine in diagnosis of prosthetic valve endocarditis: an update. *Biomed Res Int*. 2015;2015:127325.
9. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, *et al*. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293(24):3012-3021.
10. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, *et al*. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-473.
11. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, *et al*. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36(5):175-222.
12. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, *et al*. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(10):1287-1297.
13. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(4):225-232.
14. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*.

- 2010;31(15):1890-1897.
15. Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, *et al.* Native valve infective endocarditis in the general population: a 10-year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J.* 1992;13(7):872-877.
  16. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, *et al.* Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J.* 1995;16(3):394-401.
  17. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, *et al.* Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med.* 2002;162(1):90-94.
  18. Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, *et al.* Changing epidemiology of native valve infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(7):594-598.
  19. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, *et al.* Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002;288(1):75-81.
  20. Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart.* 2006;92(11):1694-1700.
  21. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, *et al.* Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ.* 2011;342:d2392.
  22. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, *et al.* Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis.* 2011;11:48.
  23. Goulet V, Etienne J, Fleurette J, Netter R. Infectious endocarditis in France. Epidemiological characteristics. *Presse Med.* 1986;15(37):1855-1858.
  24. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, *et al.* Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):422-426.
  25. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Infective endocarditis in the XXI century: epidemiological, therapeutic, and prognosis changes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(7):394-406.
  26. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(19):2070-2076.
  27. Ziegler E. Ueber den Bau und die Entstehung der endocarditis chen Efflorescenzen. *Ver Kong Inn Med.* 1888;7:339–343.
  28. Gross L FC. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Clasification and general description.

- Arch Intern Med.* 1936;58:620-640.
29. Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113(3):773-784.
  30. Biller J, Challa VR, Toole JF, Howard VJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis. A neurologic perspective of clinicopathologic correlations of 99 patients. *Arch Neurol.* 1982;39(2):95-98.
  31. Reagan TJ, Okazaki H. The thrombotic syndrome associated with carcinoma. A clinical and neuropathologic study. *Arch Neurol.* 1974;31(6):390-395.
  32. Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1974;291(16):832-837.
  33. Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1974;291(21):1122-1126.
  34. RODBARD S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation.* 1963;27:18-28.
  35. Durante-Mangoni E, Iossa D, Nappi F, *et al.* Inherited hyper-homocysteinemia as a cause of nonbacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2011;20(2):232-233.
  36. Dokuni K, Matsumoto K, Tanaka H, *et al.* A case of non-infective endocarditis accompanied by multiple cerebral infarctions and severe mitral regurgitation as initial presentation of primary antiphospholipid syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(5):572.
  37. Sharma S, Mayberry JC, Deloughery TG, *et al.* Fatal cerebroembolism from nonbacterial thrombotic endocarditis in a trauma patient: case report and review. *Mil Med.* 2000;165(1):83-85.
  38. Macdonald Ra, Robbins Sl. The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann Intern Med.* 1957;46(2):255-273.
  39. Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, *et al.* Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(12):1204-1212.
  40. Paik ML, MacLennan GT, Seftel AD. Embolic testicular infarction secondary to nonbacterial thrombotic endocarditis in Wegener's granulomatosis. *J Urol.* 1999;161(3):919-920.
  41. Llenas-García J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S, *et al.* Endocarditis trombótica no bacteriana: estudio clínico-patológico de una serie necrópsica. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(5):493-500.
  42. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontol* 2000. 2000;23:127-



- 135.
43. Forner L, Larsen T, Kilian M, *et al.* Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33(6):401-407.
44. Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol.* 20(5):317-325.
45. Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004;363(9403):139-149.
46. Nallapareddy SR, Singh K V, Sillanpää J, *et al.* Endocarditis and biofilm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. *J Clin Invest.* 2006;116(10):2799-2807.
47. Nallapareddy SR, Singh K V, Murray BE. Contribution of the collagen adhesin Acm to pathogenesis of *Enterococcus faecium* in experimental endocarditis. *Infect Immun.* 2008;76(9):4120-4128.
48. Karchmer AW. Endocarditis infecciosa. In: *Braunwald.* Tratado de Cardiología 9ª Edición. Elsevier España SL. ; 2013:1561-1580.
49. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, *et al.* Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart.* 2005;91(5):571-575.
50. Stehbens WE, Delahunt B, Zuccollo JM. The histopathology of endocardial sclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 9(3):161-173.
51. Prakash SK, Bossé Y, Muehlschlegel JD, *et al.* A Roadmap to Investigate the Genetic Basis of Bicuspid Aortic Valve and its Complications. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(8):832-839.
52. Kiyota Y, Della Corte A, Montiero Vieira V, *et al.* Risk and outcomes of aortic valve endocarditis among patients with bicuspid and tricuspid aortic valves. *Open Heart.* 2017;4(1):e000545.
53. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European . *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128.
54. López J, Revilla A, Vilacosta I, *et al.* Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007;28(6):760-765.
55. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, *et al.* Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J.* 2004;147(4):582-586.

56. Zhan C, Baine WB, Sedrakyan A, *et al.* Cardiac device implantation in the United States from 1997 through 2004: a population-based analysis. *J Gen Intern Med.* 2008;23 Suppl 1(S1):13-19.
57. Carrasco F, Anguita M, Ruiz M, *et al.* Clinical features and changes in epidemiology of infective endocarditis on pacemaker devices over a 27-year period (1987-2013). *Europace.* 2015;18(6):836-841.
58. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, *et al.* Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(3):458-477.
59. Croft LB, Donnino R, Shapiro R, *et al.* Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. *Am J Cardiol.* 2004;94(3):386-389.
60. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16(2):297-318.
61. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, *et al.* Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med.* 1992;152(9):1863-1868.
62. Selton-Suty C, Hoen B, Delahaye F, *et al.* Comparison of infective endocarditis in patients with and without previously recognized heart disease. *Am J Cardiol.* 1996;77(12):1134-1137.
63. Castillo JC, Anguita MP, Torres F, *et al.* Comparison of features of active infective endocarditis involving native cardiac valves in nonintravenous drug users with and without predisposing cardiac disease. *Am J Cardiol.* 2002;90(11):1266-1269.
64. Duval X, Delahaye F, Alla F, *et al.* Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(22):1968-1976.
65. Sun BJ, Choi S-W, Park K-H, *et al.* Infective endocarditis involving apparently structurally normal valves in patients without previously recognized predisposing heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(3):307-309.
66. Castillo FJ, Anguita M, Castillo JC, *et al.* Changes in Clinical Profile, Epidemiology and Prognosis of Left-sided Native-valve Infective Endocarditis Without Predisposing Heart Conditions. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(5):445-448.
67. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, *et al.* Nosocomial Endocarditis in a Tertiary Hospital. *Chest.* 2005;128(2):772-779.
68. Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, *et al.* Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk.

- Clin Microbiol Infect.* 2007;13(8):763-769.
69. Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, *et al.* Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis.* 1995;20(1):16-23.
70. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, *et al.* Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):586-594.
71. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, *et al.* Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(11):1683-1690.
72. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, *et al.* Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):17.
73. Ruiz M, Sánchez MPA, Domínguez JCC, *et al.* Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical features and outcome. *J Heart Valve Dis.* 2005;14(1):11-14.
74. Doulton T, Sabharwal N, Cairns HS, *et al.* Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old. *Kidney Int.* 2003;64(2):720-727.
75. Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, *et al.* Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(6):363-377.
76. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, *et al.* Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010;121(7):892-897.
77. Durante-Mangoni 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(19):2095-2103.
78. Pérez De Isla L, Zamorano JL, Almería C, *et al.* Infective endocarditis in patients with chronic liver disease: clinical and prognostic assessment. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(8):794-800.
79. Fernández Guerrero ML, González López J, Górgolas M. Infectious endocarditis in patients with cirrhosis of the liver: a model of infection in the frail patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(10):1271-1275.
80. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-2496.

81. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, *et al.* Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1290-1298.
82. Von Reyn Cf, Levy Bs, Arbeit Rd, *et al.* Infective Endocarditis: An Analysis Based on Strict Case Definitions. *Ann Intern Med.* 1981;94(4\_Part\_1):505-518.
83. 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(3):200-209.
84. Li JS, Sexton DJ, Mick N, *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-638.
85. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, *et al.* Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):2023-2029.
86. Vieira MLC, Grinberg M, Pomerantzeff PMA, *et al.* Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart.* 2004;90(9):1020-1024.
87. Hill EE, Herijgers P, Claus P, *et al.* Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J.* 2007;154(5):923-928.
88. Sarrazin J-F, Philippon F, Tessier M, *et al.* Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1616-1625.
89. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, *et al.* Whole body [(18) F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(6):836-844.
90. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, *et al.* Role of radiolabelled leucocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(6):586-594.
91. Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, *et al.* Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2007;28(9):1155-1161.
92. Gahide G, Bommart S, Demaria R, *et al.* Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(3):574-578.
93. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, *et al.* Added Value of 99mTc-HMPAO-Labeled Leukocyte SPECT/CT in the Characterization and Management of Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med.* 2012;53(8):1235-1243.

---

## Bibliografia

94. Duval X, Lung B, Klein I, *et al.* Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis. *Ann Intern Med.* 2010;152(8):497-504, W175.
95. Saby L, Laas O, Habib G, *et al.* Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2374-2382.
96. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, *et al.* Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (embolism) pilot study. *Circulation.* 2009;120(7):585-591.
97. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, *et al.* Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):23-30.
98. 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(11):2407-2414.
99. Raoult D, Casalta JP, Richet H, *et al.* Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2005;43(10):5238-5242.
100. Fournier P-E, Thuny F, Richet H, *et al.* Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis.* 2010;51(2):131-140.
101. Bruun NE, Habib G, Thuny F, *et al.* Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J.* 2014;35(10):624-632.
102. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, *et al.* Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(2):202-219.
103. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, *et al.* Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: A real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(1):149-154.
104. Liu Y-W, Tsai W-C, Lin C-C, *et al.* Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J.* 2009;43(5):318-323.
105. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, *et al.* Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(4):327-336.

106. Rouzet F, Chequer R, Benali K, *et al.* Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med.* 2014;55(12):1980-1985.
107. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, *et al.* Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol.* 2014;114(2):278-283.
108. Almirante B. Prophylaxis of infectious endocarditis: when, how and why?. *Med Clin (Barc).* 1999;112(8):296-298.
109. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. Wood AJJ, ed. *N Engl J Med.* 1995;332(1):38-44.
110. Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis.* 1990;161(2):281-285.
111. Malinverni R, Overholser CD, Bille J, *et al.* Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions. *Circulation.* 1988;77(1):182-187.
112. Malinverni R, Francioli PB, Glauser MP. Comparison of single and multiple doses of prophylactic antibiotics in experimental streptococcal endocarditis. *Circulation.* 1987;76(2):376-382.
113. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, *et al.* Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis.* 1983;147(3):568-575.
114. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart.* 2005;91(6):715-718.
115. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, *et al.* Bacteremia Associated With Toothbrushing and Dental Extraction. *Circulation.* 2008;117(24):3118-3125.
116. Veloso TR, Amiguet M, Rousson V, *et al.* Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun.* 2011;79(5):2006-2011.
117. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, *et al.* Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 1998;129(10):761-769.
118. Lacassin F, Hoen B, Leport C, *et al.* Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J.* 1995;16(12):1968-1974.
119. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, *et al.* Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet.* 1992;339(8786):135-139.

---

## Bibliografia

120. Duval X, Alla F, Hoen B, *et al.* Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):e102-7.
121. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):1172-1173.
122. Glenny A-M, Oliver R, Roberts GJ, *et al.* Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. Glenny A-M, ed. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(10):CD003813.
123. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Prophylaxis Against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis Against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. 2008 Mar.
124. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, *et al.* Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet.* 2015;385(9974):1219-1228.
125. Lalani T, Chu VH, Park LP, *et al.* In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(16):1495-1504.
126. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, *et al.* Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):406-409.
127. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr.* 2011;170(9):1111-1127.
128. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, *et al.* ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010;31(23):2915-2957.
129. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, *et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147-3197.
130. Goldmann DA, Hopkins CC, Karchmer AW, *et al.* Cephalothin prophylaxis in cardiac valve surgery. A prospective, double-blind comparison of two-day and six-day regimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73(3):470-479.
131. Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, *et al.* Preventing Surgical-Site Infections in Nasal Carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010;362(1):9-17.
132. Van Rijen MML, Bode LGM, Baak DA, *et al.* Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and

- orthopaedic surgery. *Khan AU, ed. PLoS One*. 2012;7(8):e43065.
133. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SAD, *et al*. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(1):29-34.
  134. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, *et al*. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1230-1239.
  135. Thompson RL. Staphylococcal infective endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 1982;57(2):106-114.
  136. Chu VH, Cabell CH, Abrutyn E, *et al*. Native Valve Endocarditis Due to Coagulase-Negative Staphylococci: Report of 99 Episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1527-1530.
  137. De Hondt G, Ieven M, Vandermersch C, *et al*. Destructive endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. Case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 1997;52(1):27-30.
  138. Olmos C, Vilacosta I, Sarriá C, *et al*. *Streptococcus bovis* endocarditis: Update from a multicenter registry. *Am Heart J*. 2016;171(1):7-13.
  139. Chirouze C, Athan E, Alla F, *et al*. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):1140-1147.
  140. Pericàs JM, Corredoira J, Moreno A, *et al*. Relationship Between Enterococcus faecalis Infective Endocarditis and Colorectal Neoplasm: Preliminary Results From a Cohort of 154 Patients. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):451-458.
  141. Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, *et al*. [Enterococcal endocarditis: a multicenter study of 76 cases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(10):571-579.
  142. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, *et al*. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):829-835.
  143. Goldberg MH, Katz J. Infective endocarditis caused by fastidious oro-pharyngeal HACEK micro-organisms. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(6):969-971.
  144. Jeurissen A, Stroy JP, Wielenga RP, Andriessse GI. Severe infective endocarditis due to *Neisseria sicca*: case report and review of literature. *Acta Clin Belg*. 2006;61(5):256-258.
  145. Antolín J, Gutierrez A, Segoviano R, *et al*. Endocarditis due to *Listeria*: description of two cases and review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2008;19(4):295-296.



---

## Bibliografía

146. Noreña I, Cabrera-Marante O, Fernández-Ruiz M. Endocarditis por *Lactobacillus rhamnosus* en un paciente con válvula aórtica bicúspide: ¿implicación potencial del consumo de probióticos? *Med Clin (Barc)*. 2017;149(4):181-182.
147. Nastro LJ, Finegold SM. Endocarditis due to anaerobic gram-negative bacilli. *Am J Med*. 1973;54(4):482-496.
148. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(4):518-553.
149. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(2):109-123.
150. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl B:19-23.
151. Anguita Sánchez M, Castillo Domínguez JC, Torres Calvo F, et al. Q fever endocarditis. Torpid long-term outcome. *Med Clin (Barc)*. 2000;114(12):478.
152. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med*. 1993;153(5):642-648.
153. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(1):177-207.
154. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*. 1998;36(7):1823-1834.
155. Ramírez Moreno A, Anguita Sánchez M, Castillo Domínguez JC, et al. Fungal endocarditis in non drug-addict patients. 10-year experience. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(4):507-510.
156. Mehta G. Aspergillus endocarditis after open heart surgery: an epidemiological investigation. *J Hosp Infect*. 1990;15(3):245-253.
157. Johnston BL, Schlech WF, Marrie TJ. An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis following cardiac surgery. *J Hosp Infect*. 1994;28(2):103-112.
158. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis*. 2001;32(1058-4838):50-62.
159. Moter A, Musci M, Schmiedel D. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(4):244-252. doi:10.1007/s11908-010-0111-6.
160. Rodicio M del R, Mendoza M del C. Identification of bacteria through 16S rRNA sequencing: principles, methods and applications in clinical microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(4):238-245.
161. Millar B, Moore J, Mallon P, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis--a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(9):673-680.

162. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, *et al.* Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):713-721. doi:10.1086/597031.
163. Dahl A, Rasmussen R V, Bundgaard H, *et al.* Enterococcus faecalis infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation.* 2013;127(17):1810-1817.
164. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, *et al.* A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2921-2926.
165. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, *et al.* High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4511-4515.
166. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, *et al.* Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis.* 2011;53(2):158-163.
167. Francioli P, Etienne J, Hoigné R, *et al.* Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA.* 1992;267(2):264-267.
168. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis.* 1995;21(6):1406-1410.
169. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38(3):507-521.
170. Venditti M, Tarasi A, Capone A, *et al.* Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40(3):449-452.
171. Martínez E, Miró JM, Almirante B, *et al.* Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):130-139.
172. Friedland IR, McCracken GH, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 1994;331(6):377-382.
173. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, *et al.* Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med.* 2002;162(21):2450-2456.
174. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, *et al.* Case series of infective endocarditis caused

- by Granulicatella species. *Int J Infect Dis.* 2015;31:56-58.
175. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, *et al.* Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med.* 2012;20(2):67-74.
176. Anguera I, Del Río A, Miró JM, *et al.* Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart.* 2005;91(2):e10.
177. Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, *et al.* Staphylococcus capitis endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of Staphylococcus capitis endocarditis. *Int J Infect Dis.* 2005;9(6):335-339.
178. Apellaniz G, Valdés M, Pérez R, *et al.* Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1991;9(4):208-210.
179. Casalta J-P, Zaratzian C, Hubert S, *et al.* Treatment of Staphylococcus aureus endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin- Preliminary report. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(2):190-191.
180. Bae I-G, Federspiel JJ, Miró JM, *et al.* Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis.* 2009;200(9):1355-1366.
181. Howden BP, Johnson PDR, Ward PB, *et al.* Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(9):3039-3047.
182. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, *et al.* Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration  $\geq 1$  mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;56(11):1562-1569.
183. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, *et al.* Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(1):51-58.
184. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, *et al.* Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *N Engl J Med.* 2006;355(7):653-665.
185. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, *et al.* High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on

- endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6213-6222.
186. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the Treatment of Patients with Infective Endocarditis: Experience from a Registry. *Am J Med.* 2007;120(10):S28-S33.
187. Gould IM, Miró JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(3):202-210.
188. del Río A, Gasch O, Moreno A, *et al.* Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1105-1112.
189. Tattevin P, Boutoille D, Vitrat V, *et al.* Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):2010-2013.
190. Vouillamoz J, Entenza JM, Féger C, *et al.* Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(7):1789-1795.
191. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(5):479-489.
192. Jang H, Kim S, Kim KH, *et al.* Salvage Treatment for Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Efficacy of Linezolid With or Without Carbapenem. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):395-401.
193. Périchon B, Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the *vanA* operon. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3622-3630. doi:10.1128/AAC.00410-06.
194. Reynolds R, Potz N, Colman M, *et al.* Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(6):1018-1032.
195. Pericas JM, Cervera C, del Río A, *et al.* Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(12):O1075-83.
196. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, *et al.* Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1261-1268.
197. Gavaldà J, Len O, Miró JM, *et al.* Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med.* 2007;146(8):574-

- 579.
198. Miro JM, Pericas JM, del Rio A, Hospital Clinic Endocarditis Study Group. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation*. 2013;127(17):1763-1766.
199. Olaison L, Schadewitz K, Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):159-166.
200. Das, MD M, Badley, MD AD, Cockerill, MD FR, *et al*. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med*. 1997;48(1):25-33.
201. Tattevin P, Watt G, Revest M, *et al*. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect*. 2015;45(1-2):1-8.
202. Tattevin P, Revest M, Lefort A, *et al*. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(4):290-294.
203. Smego RA, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(4):237-249.
204. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, *et al*. *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14(12):e1040-7.
205. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, *et al*. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(10):1581-1586.
206. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, *et al*. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290(24):3207-3214.
207. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, *et al*. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):364-372.
208. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, *et al*. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289(15):1933-1940.
209. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, *et al*. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003;24(17):1576-1583.
210. Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart*. 2010;96(11):892-897.
211. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, *et al*. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation*. 2015;132(15):1435-1486.

212. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis: Who and When? *Circulation*. 2010;121(9):1141-1152.
213. Habib G, Avierinos J-F, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(2):77-83.
214. Thuny F, Beurtheret 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;32(16):2027-2033.
215. Nadji G, Rusinaru D, Réjadi J-P, *et al*. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):668-675.
216. Piper C, Hetzer R, Körfer R, *et al*. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis. The mitral kissing vegetation. *Eur Heart J*. 2002;23(1):79-86.
217. Vilacosta I, San Román JA, Sarriá C, *et al*. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol*. 1999;84(1):110-113, A9.
218. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, *et al*. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306(20):2239-2247.
219. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, *et al*. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2007;99(10):1429-1433.
220. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, *et al*. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):1011-1015.
221. Purcell JB, Patel M, Khera A, *et al*. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1479-1481.
222. Revilla A, López J, Vilacosta I, *et al*. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J*. 2007;28(1):65-71.
223. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, *et al*. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2466-2473.
224. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, *et al*. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791.
225. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, *et al*. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006;98(9):1254-1260.

---

## Bibliografía

226. Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, *et al.* Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1204-1211.
227. Forteza A, Centeno J, Ospina V, *et al.* Outcomes in aortic and mitral valve replacement with intervalvular fibrous body reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(3):838-845.
228. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J.* 2005;26(3):213-214.
229. Bashore TM, Cabell C, Fowler V. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol.* 2006;31(4):274-352.
230. Manzano MC, Vilacosta I, San Román JA, *et al.* Acute coronary syndrome in infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(1):24-31.
231. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, *et al.* Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(2):489-493.
232. López 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(23):1749-1754.
233. Baddley JW, Benjamin DK, Patel M, *et al.* Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(7):519-529.
234. Remadi JP, Habib G, Nadji G, *et al.* Predictors of death and impact of surgery in Staphylococcus aureus infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1295-1302.
235. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, *et al.* Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis.* 2001;33(10):1636-1643.
236. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, *et al.* The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007;154(6):1086-1094.
237. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi M-F, *et al.* Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J.* 2003;146(2):311-316.
238. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, *et al.* Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of Streptococcus bovis endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol.* 2001;88(8):871-875.
239. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(5):562-568.

240. 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(1):75-80.
241. Mügge A, Daniel WG, Frank G, *et al.* Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(3):631-638.
242. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, *et al.* Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(5):1191-1199.
243. Erbel R, Liu F, Ge J, *et al.* Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J.* 1995;16(5):588-602.
244. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, *et al.* Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J.* 1992;13(4):446-452.
245. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, *et al.* Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(9):1489-1495.
246. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, *et al.* Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation.* 2013;127(23):2272-2284.
247. Chan K-L, Dumesnil JG, Cujec B, *et al.* A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):775-780.
248. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, *et al.* Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2781-2787.
249. Hess A, Klein I, lung B, *et al.* Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(8):1579-1584.
250. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, *et al.* Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke.* 2006;37(8):2094-2099.
251. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K, *et al.* The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(6):740-747.
252. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, *et al.* Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev.* 2010;33(1):37-46.
253. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, *et al.* Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg.* 2015;7(6):449-452.



---

## Bibliografía

254. González I, Sarriá C, López J, *et al.* Symptomatic peripheral mycotic aneurysms due to infective endocarditis: a contemporary profile. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(1):42-52.
255. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, *et al.* Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 1986;58(13):1213-1217.
256. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, *et al.* Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1384-1392.
257. González-Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J, *et al.* Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(1):9-19.
258. Pigrau C, Almirante B, Flores X, *et al.* Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med*. 2005;118(11):1287.
259. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(3):516-519.
260. Tamura K, Arai H, Yoshizaki T. Long-term outcome of active infective endocarditis with renal insufficiency in cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;18(3):216-221.
261. Le V, Gill S. Serious complications after infective endocarditis. *Dan Med Bull*. 2010;57(10):A4192.
262. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, *et al.* Profile of infective endocarditis observed from 2003 - 2010 in a single center in Italy. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):545.
263. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, *et al.* Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(11):1782-1787.
264. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, *et al.* EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-44-5.
265. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, *et al.* Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(1):98-106-2.
266. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, *et al.* The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:307571.
267. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, *et al.* The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(4):299-302.
268. de Kerchove L, Price J, Tamer S, *et al.* Extending the scope of mitral valve repair in

- active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(4 Suppl):S91-5.
269. Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, *et al.* Long-Term Results After Operations for Active Infective Endocarditis in Native and Prosthetic Valves. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(4):1204-1210.
270. de Kerchove L, Vanoverschelde J-L, Poncelet A, *et al.* Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(4):592-599.
271. Shang E, Forrest GN, Chizmar T, *et al.* Mitral valve infective endocarditis: benefit of early operation and aggressive use of repair. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(6):1728-33.
272. Vistarini N, d'Alessandro C, Aubert S, *et al.* Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis.* 2007;16(6):611-616.
273. David TE, Regesta T, Gavra G, *et al.* Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2007;31(1):43-48.
274. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F, *et al.* Analysis of 92 mitral pulmonary autograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(4):902-908.
275. Ali M, lung B, Lansac E, *et al.* Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(4):529-534.
276. Klieverik LMA, Yacoub MH, Edwards S, *et al.* Surgical treatment of active native aortic valve endocarditis with allografts and mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(6):1814-1821.
277. Musci M, Weng Y, Hübler M, *et al.* Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(3):665-673.
278. Lopes S, Calvinho P, de Oliveira F, *et al.* Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(1):126-30-2.
279. Avierinos J-F, Thuny F, Chalhignac V, *et al.* Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(6):1935-1942.
280. David TE, Gavra G, Feindel CM, *et al.* Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):144-149.
281. Fedoruk LM, Jamieson WRE, Ling H, *et al.* Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):326-333.
282. 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(12):E522-30.
283. Heiro M, Helenius H, Hurme S, *et al.* Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis.* 2008;8(1):49.
284. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, *et al.* Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(11):1213-1217.
285. Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, *et al.* Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(5):1407-1412.
286. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, *et al.* Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J.* 2012;164(1):94-101.
287. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, *et al.* Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA.* 2005;293(24):3022-3028.
288. 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(4):830-836.
289. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, *et al.* The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2795-2804.
290. Ternhag A, Cederström A, Törner A, *et al.* A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *Polis MA, ed. PLoS One.* 2013;8(7):e67519.
291. Song J-K. Infective endocarditis involving an apparently structurally normal valve: new epidemiological trend? *Korean J Intern Med.* 2015;30(4):434-442.
292. Castillo Bernal FJ, Anguita Sánchez MP, Castillo Domínguez JC, *et al.* Left-sided native valve infective endocarditis: Influence of age and the presence of underlying heart disease. *Med Clin (Barc).* 2016;147(11):475-480.
293. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):806-812.
294. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, *et al.* [Infective endocarditis in octogenarian patients]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):329-333.
295. Wilbring M, Alexiou K, Tuan Nguyen M, *et al.* Clinical course after surgical treatment of active isolated native mitral valve endocarditis. *J Cardiovasc Surg (Torino).*

- 2014;55(2):279-286.
296. Speziale P, Pietrocola G, Rindi S, *et al.* Structural and functional role of *Staphylococcus aureus* surface components recognizing adhesive matrix molecules of the host. *Future Microbiol.* 2009;4(10):1337-1352.
297. Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Höök M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol.* 2013;12(1):49-62.
298. Heying R, van de Gevel J, Que Y-A, *et al.* Contribution of (sub)domains of *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein to the proinflammatory and procoagulant response of human vascular endothelial cells. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):495-504.
299. Heying R, van de Gevel J, Que Y-A, *et al.* Fibronectin-binding proteins and clumping factor A in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis: FnBPA is sufficient to activate human endothelial cells. *Thromb Haemost.* 2007;97(4):617-626.
300. Sillanpää J, Nallapareddy SR, Qin X, *et al.* A collagen-binding adhesin, Acb, and ten other putative MSCRAMM and pilus family proteins of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*Streptococcus bovis* Group, biotype I). *J Bacteriol.* 2009;191(21):6643-6653.
301. Boleij A, van Gelder MMHJ, Swinkels DW, *et al.* Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(9):870-878.
302. Pinkston KL, Gao P, Diaz-Garcia D, *et al.* The Fsr Quorum-Sensing System of *Enterococcus faecalis* Modulates Surface Display of the Collagen-Binding MSCRAMM Ace through Regulation of *gelE*. *J Bacteriol.* 2011;193(17):4317-4325.
303. Singh K V, Nallapareddy SR, Sillanpää J, *et al.* Importance of the collagen adhesin ace in pathogenesis and protection against *Enterococcus faecalis* experimental endocarditis. Cheung A, ed. *PLoS Pathog.* 2010;6(1):e1000716.
304. Moore B, Cao J, Kotchetkova I, Celermajer DS. Incidence, predictors and outcomes of infective endocarditis in a contemporary adult congenital heart disease population. *Int J Cardiol.* 2017;249:161-165.
305. Shih C-J, Chu H, Chao P-W, *et al.* Long-Term Clinical Outcome of Major Adverse Cardiac Events in Survivors of Infective Endocarditis: A Nationwide Population-Based Study. *Circulation.* 2014;130(19):1684-1691.
306. Ohara T, Nakatani S, Kokubo Y, *et al.* Clinical predictors of in-hospital death and early surgery for infective endocarditis: Results of CARDiac Disease REGistration (CADRE), a nation-wide survey in Japan. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2688-2694.
307. Gálvez-Acebal J, Almendro-Delia M, Ruiz J, *et al.* Influence of early surgical treatment on

- the prognosis of left-sided infective endocarditis: a multicenter cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(10):1397-1405.
308. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, *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(1):60-64.
309. Deng L, Bensing BA, Thamadilok S, *et al.* Oral streptococci utilize a Siglec-like domain of serine-rich repeat adhesins to preferentially target platelet sialoglycans in human blood. Orihuela CJ, ed. *PLoS Pathog.* 2014;10(12):e1004540.
310. Delahaye F, M'Hammedi A, Guerpillon B, *et al.* Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):151-158.
311. Corredoira J, Alonso MP, Coira A, *et al.* Characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis and its differences with *Streptococcus viridans* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(4):285-291.
312. Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda G, *et al.* Is the clinical spectrum and prognosis of native valve infective endocarditis in non-addicts changing? *Eur Heart J.* 1995;16(11):1686-1691.
313. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, *et al.* Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart.* 1997;77(3):260-263.
314. González De Molina M, Fernández-Guerrero JC, Azpitarte J. Infectious endocarditis: degree of discordance between clinical guidelines recommendations and clinical practice. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(8):793-800.
315. Torres F, Renilla A, Flórez JP, *et al.* Grado de conocimiento de la profilaxis de endocarditis infecciosa entre los dentistas españoles. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(12):1134-1135.
316. Shaw D, Conway DI. Pascal's Wager, infective endocarditis and the "no-lose" philosophy in medicine. *Heart.* 2010;96(1):15-18.



**TÍTULO DE LA TESIS:**

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN AUSENCIA DE LESIÓN CARDÍACA PREDISPONENTE CONOCIDA: PATOGENIA, EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

CONDUCTA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS ANTE LAS RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN NUESTRO MEDIO

**DOCTORANDO/A:**

FRANCISCO JOSÉ CASTILLO BERNAL

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El trabajo realizado por el doctorando es de interés con unos objetivos claros y una metodología correcta. Los resultados obtenidos son de interés para la comunidad científica y aportan nueva información sobre el tema analizado. Muestra de la calidad del trabajo han sido las comunicaciones a congresos tanto de nivel nacional como internacional y los artículos publicados en revistas de impacto: 3 artículos, uno en el primer cuartil de la especialidad de la publicación (Revista Española de Cardiología, Q1 para publicaciones médicas del ámbito de la medicina cardiovascular), el segundo en tercer cuartil (Medicina Clínica de Barcelona, Q3 para publicaciones médicas del ámbito de Medicina, General e Interna) y un tercer artículo en tercer cuartil (Atención Primaria, Q3 para revistas del ámbito de Medicina, General e Interna).

El trabajo tiene suficiente calidad para ser defendido como tesis doctoral ante un tribunal.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 16 de Mayo de 2018

Firma del/de los director/es

Fdo.: Manuel Pan Alvarez-Ossorio

Fdo.: Manuel P. Anguita Sánchez