

TESIS DOCTORAL

¿Es posible reducir la mortalidad de la Endocarditis Infecciosa? Cambios a lo largo de un periodo de 15 años.

AUTOR

Mónica Delgado Ortega

INDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN	8
1. Introducción y reseña histórica	9
2. Incidencia y epidemiología	11
3. Patogenia	13
3.1 Desarrollo de la endocarditis trombótica no bacteriana	
3.2 Conversión de la ETNB a endocarditis infecciosa	
3.3 Papel de la Inmunidad	
3.4 Endocarditis Experimental	
3.5 Mecanismos patogénicos en formas especiales de endocarditis	
3.5.1 Endocarditis sobre prótesis valvulares	
3.5.2 Endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores implantables	
3.5.3 Endocarditis en ADVP y pacientes VIH positivos	
4. Formas clínicas	20
4.1 Endocarditis protésica	
4.2 Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda	
5. Cardiopatías predisponentes	23
5.1 Otras cardiopatías	
6. Profilaxis	27
6.1 Bases teóricas de la profilaxis antimicrobiana	
6.2 Procedimientos que requieren profilaxis	
6.3 Elección del antimicrobiano para la profilaxis	
6.4 Estudios de eficacia y valoración crítica de la profilaxis en la endocarditis infecciosa	
7. Etiología	34
7.1 Estreptococos	
7.2 Estafilococos	
7.3 Bacilos gram negativos	
7.4 Hongos	
7.5 Endocarditis por fiebre Q	
7.6 Clamidas	
7.7 Endocarditis con hemocultivos negativos	
8. Clínica y complicaciones	42
8.1 Presentación cutánea	
8.2 Presentación oftalmológica	
8.3 Presentación reumática	
8.4 Presentación tísica	
8.5 Presentación pulmonar	
8.7 Presentación cardíaca	
8.8 Presentación neurológica	
8.9 Presentación renal	
9. Criterios diagnósticos	52
9.1 Criterios de Von Reyn	
9.2 Criterios de Duke	
9.2.1 Criterios mayores	
9.2.2 Criterios menores	

10. Diagnóstico65

- 10.1 Clínica y exploración física
- 10.2 Ecocardiografía
 - 10.2.1 Ecocardiografía y endocarditis derecha
 - 10.2.1.1 Endocarditis tricuspídea
 - 10.2.1.2 Endocarditis pulmonar
 - 10.2.1.3 Endocarditis derecha y marcapasos u otros catéteres intracardiacos
 - 10.2.2. Ecocardiografía y endocarditis izquierda
 - 10.2.2.1 Vegetación
- 10.3 Técnicas microbiológicas
- 10.4 Electrocardiograma
- 10.5 Radiografía de tórax
- 10.6 Otras técnicas radiológicas
- 10.7 Radioisótopos
- 10.8 Cateterismo cardiaco

11. Tratamiento médico de la endocarditis infecciosa74

- 11.1 Diagnóstico y estudios microbiológicos
- 11.2 Pautas de tratamiento
- 11.3 Tratamiento antimicrobiano
 - 11.3.1 Principios generales
 - 11.3.2 Tratamiento empírico
 - 11.3.3 Tratamiento antibiótico específico
 - 11.3.3.1 Estreptococos
 - 11.3.3.1.1 Estreptococos del grupo viridans
 - 11.3.3.1.2 Estreptococos pyogenes y grupos B, C y G
 - 11.3.3.1.3 Estreptococo pneumoniae
 - 11.3.3.2 Enterococos
 - 11.3.3.2.1 Enterococos con resistencia de alto grado a aminoglucósidos
 - 11.3.3.2.2 Enterococos resistentes a penicilina
 - 11.3.3.2.3. Enterococos resistentes a glucopéptidos
 - 11.3.3.3. Estafilococos
 - 11.3.3.3.1 Endocarditis sobre válvula nativa
 - 11.3.3.3.2 Endocarditis derecha sobre válvula nativa en ADVP
 - 11.3.3.3.3 Endocarditis sobre válvula protésica
 - 11.3.3.4 Otras bacterias
 - 11.3.3.5 Hongos
 - 11.3.3.6 Fiebre Q
 - 11.3.3.7 Clamidas
 - 11.3.3.8 Endocarditis con hemocultivo negativo
 - 11.3.4 Anticoagulación

12. Tratamiento quirúrgico	92
12.1 Indicaciones de cirugía en la endocarditis activa	
12.1.1 Insuficiencia cardiaca	
12.1.2 Persistencia de la infección	
12.1.3 Microorganismo causal	
12.1.4 Complicaciones perianulares	
12.1.5 Embolia cerebral	
12.1.6 Alteraciones de la conducción	
12.1.7 Recaida	
12.2 Momento de la cirugía	
12.2.1 En caso de insuficiencia valvular	
12.2.2 En ausencia de insuficiencia valvular	
12.3 Técnica operatoria	
12.3.1 Plastia	
12.3.2 Sustitución valvular	
13. Pronóstico de la endocarditis infecciosa.....	100
13.1 Pronóstico de la endocarditis en fase aguda	
13.1.1 Pronóstico dependiente de las características del paciente	
13.1.2 Factores ecocardiográficos	
13.1.3 Factores microbiológicos	
13.2 Pronóstico a largo plazo	
TABLA 1.....	26
TABLA 2.....	30
TABLA 3.....	32
TABLA 4.....	32
TABLA 5.....	34
TABLA 6.....	41
TABLA 7.....	42
TABLA 8.....	54
TABLA 9.....	62
TABLA 10.....	62
TABLA 11.....	63
TABLA 12.....	63
TABLA 13.....	69
TABLA 14.....	77
TABLA 15.....	83
TABLA 16.....	88
II. OBJETIVOS	104
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	106
1. Periodo de estudio	107
2. Criterios de inclusión y número de pacientes	108
3. Protocolo de estudio	110
3.1 Tipo de estudio	
3.2 Estudio básico	

4. Técnicas diagnósticas	112
4.1 Hemocultivos	
4.2 Serologías	
4.3 Ecocardiografía	
5. Tratamiento	115
5.1 Formas especiales de endocarditis infecciosa	
6. Protocolo de seguimiento.....	117
7. Variables estudiadas	118
7.1 Variables demográficas	
7.2 Variables patogénicas	
7.3 Variables microbiológicas	
7.4 Variables ecocardiográficas	
7.5 Complicaciones clínicas severas	
7.6 Variables terapéuticas y pronósticas	
8. Estudios realizados	120
8.1 Evolución	
8.2 Comparación entre subgrupos	
8.3 Factores pronósticos	
9. Estudio estadístico.....	121
IV. RESULTADOS.....	122
1. Características Demográficas	123
1.1 Edad	
1.2 Sexo	
1.3 Año de diagnóstico de la enfermedad	
2. Características Patogénicas.....	125
2.1 Fuente de infección	
2.2 Endocarditis previa al evento actual	
2.3 Tipo de endocarditis	
2.4 Cardiopatía predisponente	
2.4.1 Existencia previa de cardiopatía	
2.4.2 Tipo de lesión predisponente	
2.4.3 Etiología de la lesión predisponente	
2.5 Localización de la infección	
3. Características microbiológicas	132
3.1 Germen causal	
3.2 Identificación del germen causal	
4. Ecocardiografía.....	134
4.1 Vegetaciones	
5. Complicaciones clínicas severas.....	135
5.1 Complicaciones cardiacas	
5.2 Complicaciones extracardiacas	
5.2.1 Embolismos periféricos	
5.2.2 Complicaciones del SNC	

5.2.3 Persistencia de sepsis	
5.2.4 Complicaciones renales	
5.2.5 Aneurismas micóticos	
6. Tratamiento quirúrgico	140
6.1 Momento de la cirugía	
6.2 Indicación de cirugía en la fase activa de la enfermedad	
6.3 Cirugía tardía	
7. Mortalidad.....	144
7.1 Mortalidad global	
7.2 Mortalidad precoz	
7.3 Mortalidad tardía en los supervivientes a la fase activa	
7.4 Mortalidad o cirugía tardías	
8. Evolución clínica, cirugía y mortalidad por subgrupos de EI. Comparación entre periodos (1987-1995, 1996-2003)	154
8.1 Comportamiento clínico, necesidad de cirugía y mortalidad según grupos de edad	
8.1.1 EI en mayores de 65 años	
8.1.2 EI en menores de 65 años	
8.2 Comportamiento clínico, necesidad de cirugía y mortalidad según la existencia o no de cardiopatía previa.	
8.2.1 EI en ausencia de cardiopatía	
8.2.2 EI con cardiopatía predisponente	
8.3 Comportamiento clínico, necesidad de cirugía y mortalidad según tipos y subtipos de EI	
8.3.1 EISVN	
8.3.2 EISP	
8.3.2.1 EISP precoz	
8.3.2.2 EISP tardía	
9. Supervivencia	169
9.1 Supervivencia según grupos de edad	
9.2 Supervivencia según localización de la infección	
9.3 Supervivencia según el germen causal	
9.4 Supervivencia según cardiopatía basal	
9.5 Supervivencia según tipos y subtipos de EI	
9.6 Factores pronósticos predictores de mortalidad y supervivencia en los “casos favorables” de EI.	
TABLA 17.....	147
TABLA 18.....	149
TABLA 19.....	151
TABLA 20.....	152
TABLA 21.....	165
TABLA 22.....	166
TABLA 23.....	167
TABLA 24.....	168
TABLA 25.....	185

V. DISCUSIÓN	187
1. Características Demográficas	188
1.1 Edad	
1.2 Sexo	
1.3 Año de diagnóstico	
2. Características Patogénicas.....	190
2.1 Fuente de infección	
2.2 EI previa	
2.3 Tipo de endocarditis	
2.4 Cardiopatía predisponente	
2.4.1 Existencia previa de cardiopatía	
2.4.2 Tipo y etiología de la lesión predisponente	
2.5 Localización de la infección	
3. Características Microbiológicas.....	194
3.1 Germen causal	
3.2 Identificación del germen causal	
4. Ecocardiografía.....	196
4.1 Vegetaciones	
5. Complicaciones severas.....	197
5.1 Complicaciones cardíacas	
5.2 Complicaciones extracardíacas	
5.2.1 Embolismos periféricos	
5.2.2 Complicaciones del SNC	
5.2.3 Persistencia de sepsis	
5.2.4 Complicaciones renales	
5.2.5 Aneurismas micóticos	
6. Tratamiento quirúrgico	200
6.1 Momento de la cirugía	
6.2 Cirugía tardía	
6.3 Tratamiento quirúrgico según el germen causal	
7. Mortalidad.....	203
7.1 Mortalidad global	
7.2 Mortalidad precoz	
7.3 Mortalidad tardía	
7.4 Eventos a largo plazo: muerte o cirugía tardías	
8. Evolución clínica, cirugía y mortalidad por subgrupos de EI. Comparación entre periodos (1987-1995, 1996-2003)	205
8.1 Comportamiento clínico, necesidad de cirugía y mortalidad según grupos de edad	
8.1.1 EI en mayores de 65 años	
8.1.2 EI en menores de 65 años	
8.2 Comportamiento clínico, necesidad de cirugía y mortalidad según la existencia o no de cardiopatía previa	
8.2.1 EI en ausencia de cardiopatía	

8.2.2	El con cardiopatía predisponente	
8.3	Comportamiento clínico, necesidad de cirugía y mortalidad según tipos y subtipos de EI	
8.3.1	EISVN	
8.3.2	EISP (formas precoces y tardías)	
9.	Supervivencia	210
9.1	Supervivencia según grupos de edad	
9.2	Supervivencia según localización de la infección	
9.3	Supervivencia según el germen causal	
9.4	Supervivencia según la cardiopatía basal	
9.5	Supervivencia según tipos y subtipos de EI	
9.6	Factores pronósticos predictores de mortalidad	
VI.	CONCLUSIONES	216
VII.	BIBLIOGRAFÍA	219

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN Y RESEÑA HISTÓRICA

Durante los siglos XVII y XVIII, Riviere, Lancisi y Morgagni describieron a pacientes que fallecieron a raíz de una enfermedad llamada “Endocarditis Infecciosa”. Entre 1824 y 1835, Boillaud fue indudablemente el primero que introdujo el término “endocardio” y lo concibió como lugar de asiento de una “inflamación” a la que denominó “endocarditis”. En 1946, Virchow reconoció “vegetaciones valvulares” en autopsias. La naturaleza fibrinosa de estas vegetaciones fue reconocida, pero su causa seguía siendo una incógnita.

La etiología infecciosa de la endocarditis no fue apreciada hasta que Virchow, Winge y Heiberg, de manera independiente, demostraran la presencia de bacterias en las vegetaciones entre 1869 y 1872. Las aportaciones de estos autores han sido decisivas en la historia de la Endocarditis Infecciosa. Fueron ellos los que demostraron la naturaleza infecciosa de la enfermedad y su asociación con fenómenos embólicos a distancia, además de contemplar la hipótesis de la migración de los microorganismos desde las heridas hacia las válvulas cardíacas a través de la circulación sanguínea.

William Osler estudió la enfermedad extensamente, eligiendo la “Endocarditis Infecciosa” como tema de sus “Goulstonian Lectures” en 1885. Otras contribuciones al conocimiento de la historia y patogenia de la enfermedad fueron realizados por Lenharz y Habitz en Alemania, Horder en Inglaterra y Thayer, Libman y Friedberg en Estados Unidos ^{1,2}.

Los intentos de curar la endocarditis antes del advenimiento de la era antibiótica fueron un fracaso. El primer éxito en el tratamiento de la endocarditis está estrechamente vinculado a la historia de la penicilina. Después de fracasos iniciales, en 1944 se estableció que la penicilina, a diferencia de las sulfamidas, podía curar la mayoría de los casos de endocarditis estreptocócica.

Tras los antibióticos, el siguiente gran avance en el tratamiento de la endocarditis infecciosa fue la cirugía de recambio valvular, lo cual constituyó una esencial contribución a la mejora de la supervivencia en pacientes seleccionados². Fue Hufnagel en la década de los 50 quien implantó la primera válvula artificial para el tratamiento de la insuficiencia aórtica, comenzando así una nueva época para la Cardiología ³. Y con la introducción de las prótesis valvulares para el tratamiento de

esta enfermedad, aparecieron nuevas patologías, entre ellas la infección de las mismas.

Cuando ha pasado más de un siglo desde que William Osler denominara esta enfermedad como “Endocarditis maligna” y tras más de medio siglo del descubrimiento de la penicilina, el pronóstico de la endocarditis infecciosa ha cambiado substancialmente. El continuo desarrollo de la Medicina, así como los cambios socioculturales y económicos acontecidos en los últimos tiempos han hecho que muchas enfermedades sean hoy totalmente diferentes a lo que eran. En la última década se han producido algunos avances que podrían cambiar el mal pronóstico de esta enfermedad, como mejoras en el diagnóstico (introducción del ecocardiograma transesofágico que detecta con una elevada sensibilidad las verrugas endocárdicas)^{4,5} y en el tratamiento, sobre todo quirúrgico (mejores medios de protección miocárdica, nuevas técnicas de sustitución valvular: operación de Ross, homoinjertos valvulares)^{6,7}

Sin embargo, a pesar de estos avances, las tasas de mortalidad precoz para esta enfermedad siguen siendo elevadas. Es posible que la mejor aplicación de las nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas permita conseguir una reducción de la mortalidad para esta grave enfermedad. Sobre esta base, nos hemos propuesto realizar un estudio sobre los cambios en la mortalidad de las endocarditis diagnosticadas en el Hospital Reina Sofía en los últimos 15 años, para así poder aportar datos que lleguen a contribuir en la mejora del pronóstico a corto y largo plazo de nuestros enfermos.

2. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Recientes estudios han mostrado que la incidencia anual de la endocarditis infecciosa es estable, con valores que oscilan entre 15 y 60 casos por millón ⁸. Sin embargo, desde la primera descripción clínica de la enfermedad dada por Osler, el perfil de la endocarditis infecciosa ha sufrido una evolución continua. Este hecho se ve reflejado en diferentes estudios epidemiológicos, como el realizado en Francia en 1991, en el que los principales resultados obtenidos mostraron una incidencia anual estable de 24 casos por millón así como un incremento en la edad de aparición de la enfermedad, una disminución en la proporción de endocarditis sobre válvulas nativas anómalas que se vió compensado con un aumento del número de endocarditis sobre válvulas protésicas y de endocarditis en pacientes sin cardiopatía estructural previa. También fue observado un cambio en el perfil microbiológico con un incremento de estreptococos del grupo D y de estafilococos como gérmenes causales de la infección. En la actualidad, un nuevo estudio realizado de nuevo en Francia ha demostrado que la incidencia cruda anual de endocarditis no ha cambiado con el paso de los años. Sin embargo, sí que se ha producido una disminución del número de endocarditis en pacientes con cardiopatía predisponente así como en aquellos portadores de válvulas protésicas. Sólo un estudio reciente ha mostrado una incidencia anual marcadamente superior a la comentada previamente, con 116 casos por millón, lo cual se explica parcialmente por la alta proporción de casos asociados al uso de drogas por vía intravenosa ^{9,10}.

Cuando nos detenemos en el análisis epidemiológico de la endocarditis sobre válvulas nativas observamos, según diferentes series, que las características epidemiológicas de la enfermedad están cambiando como resultado de una esperanza de vida más prolongada así como de la aparición de nuevos factores predisponentes para la infección. En EE.UU y Europa occidental la incidencia de endocarditis sobre válvula nativa es de 1.7 a 6.2 casos por 100.000 personas y año ^{9,11}. Los hombres se ven más afectados que las mujeres (54%-69% de los casos, con una relación hombre-mujer de 1.7:1). La edad media de los pacientes con endocarditis infecciosa ha ido incrementándose de forma gradual debido entre otras causas al aumento de patología valvular degenerativa, al incremento del número de recambios valvulares así como al aumento del número de exposiciones a bacteriemias nosocomiales por parte de las personas de mayor edad. Así, la edad media de nuestros pacientes ha ascendido desde 30-40 años en la era preantibiótica a 47-69 años según informan las series más recientes.

El porcentaje de endocarditis sobre válvula protésica oscila desde un 7% a un 25% de los casos de endocarditis en la mayoría de los países desarrollados. En Philadelphia, por ejemplo, la frecuencia de aparición de endocarditis sobre prótesis fue del 0.94 por 100.000 pacientes /año ⁹.

Interesa destacar la aparición en los últimos tiempos de una nueva modalidad de enfermedad denominada "endocarditis nosocomial". Según distintas series, de un 7% a un 29% de todos los casos de endocarditis diagnosticadas en hospitales de tercer nivel, son nosocomiales. Hasta la mitad de los casos están relacionados con infección de dispositivos intravasculares ^{12, 13}.

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 anormalidades 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. Estos depósitos, llamados Endocarditis Trombótica no Bacteriana (ETNB) constituyen el punto donde los microorganismos se adhieren para iniciar la infección.

3.1 Desarrollo de la endocarditis trombótica no bacteriana

Existen dos mecanismos críticos para la formación de la ETNB: lesión endotelial y un estado de hipercoagulabilidad. Los depósitos de plaquetas y trombina se ubican en la línea del cierre valvular, en las superficies auriculares de las válvulas mitral y tricúspide y en las superficies ventriculares de las válvula aórtica y pulmonar¹⁴. Las tres circunstancias hemodinámicas que lesionan el endotelio originando la ETNB son: 1) un chorro de alta velocidad que se impacta en el endotelio, 2) el flujo desde una cavidad de presión alta hasta una de presión baja, 3) el flujo a gran velocidad por 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. 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 anormalidades valvulares cardiacas, los defectos septales, las fístulas arteriovenosas, la coartación de aorta y la persistencia del conducto arterioso. Además, la atenuación de estas circunstancias, cuando los defectos intracardiacos conllevan un flujo reducido y turbulencia escasa, como ocurre en el caso de la comunicación interauricular tipo "ostium secundum", se correlacionan con una menor frecuencia de endocarditis ^{15,16, 17}.

3.2 Conversión de la ETNB a Endocarditis Infecciosa

El primer fenómeno que convierte finalmente la ETNB en endocarditis infecciosa es el ingreso de los microorganismos en la circulación, a causa de una infección circunscrita o traumatismo en alguna superficie del cuerpo. El índice de bacteriemia es mayor en los sucesos que traumatizan la mucosa bucal y disminuye de manera progresiva con las técnicas del aparato genitourinario y gastrointestinal^{18, 19}. Todavía no se conoce la relación existente entre la magnitud de la bacteriemia durante la infección o después de un procedimiento, y el riesgo de endocarditis en el ser humano.

A pesar de que la endocarditis infecciosa surge cuando se depositan microorganismos circulantes en un punto de ETNB, la presencia simultánea de bacteriemia y ETNB no siempre culmina en endocarditis infecciosa. Para que ésta se produzca el microorganismo debe persistir y propagarse por el endotelio, resistiendo las defensas del huésped.

Los agentes causales más comunes de endocarditis se adhieren con mayor intensidad in vitro a las válvulas cardíacas, que los microorganismos que rara vez ocasionan la infección valvular. Se sabe que existen mecanismos múltiples que fomentan esta adherencia, como la presencia de carbohidratos en la superficie de las bacterias. El estreptococo bacteriémico que produce dextrán extracelular causa endocarditis con mayor frecuencia que las cepas que no producen esta sustancia. Se puede demostrar que el dextran en la superficie del estreptococo es mediador de la adherencia a los complejos de plaquetas y fibrina y a las válvulas lesionadas. Sin embargo, la producción de dextrán no es una causa universal de endocarditis, así que deben existir otros mecanismos de adherencia. Gracias a éste proceso se sabe que la fibronectina es un factor importante²⁰. Esta sustancia, que se detecta en las lesiones de las válvulas cardíacas, es producida por las células endoteliales, las plaquetas y los fibroblastos en respuesta a la lesión vascular. La fibronectina tiene dominios enlazadores múltiples y, por tanto, se enlaza simultáneamente a la fibrina, la colágena, las células y los microorganismos, facilitando la adherencia de las bacterias a la válvula en el sitio de la lesión o la ETNB. La fibronectina soluble reviste a las bacterias circulantes, para luego adherirse al endotelio lesionado, o bien, las bacterias no revestidas se adhieren específicamente a la fibronectina enlazada a las plaquetas, los fibroblastos y la colágena en la superficie endotelial.^{21, 22}

Una vez que el microorganismo se adhiere a la ETNB o al endotelio (en el caso de microorganismos virulentos), su persistencia y multiplicación dan por resultado un proceso dinámico complejo durante el cual, la vegetación infectada aumenta de tamaño por agregación de plaquetas y fibrina ²³.

3.3 Papel de la Inmunidad

La presencia de bacterias en las vegetaciones endocárdicas estimula al sistema humoral a la producción de anticuerpos. Esto puede dar lugar a un incremento de los valores de gammaglobulina séricas, una positividad del factor reumatoide y, ocasionalmente, a la aparición de una serología falsamente positiva a sífilis. El factor reumatoide se positiviza en un 25-50% de los pacientes con endocarditis, y puede constituir un arma útil en el diagnóstico de la enfermedad ^{24,25}. Los anticuerpos específicos contra microorganismos causantes de endocarditis subagudas pueden estar presentes en el suero en títulos bajos antes de la infección. Sus cifras aumentan durante la infección activa y caen después del tratamiento. Obviamente, estos anticuerpos específicos no previenen de la infección ni de la reinfección del endocardio, dando lugar a que una nueva reinfección por un mismo microorganismo sea posible ²⁶. Es más, se ha afirmado que la existencia previa de una activación de la inmunidad humoral predispone a una nueva infección. Esta hipótesis, sin embargo, está basada en consideraciones teóricas y observaciones no controladas de modelos animales. Experimentos controlados con animales sugieren que títulos altos de anticuerpos específicos contra estreptococos protegen contra la endocarditis estreptocócica ²⁷. En resumen, podemos afirmar que la infección endocárdica estimula una respuesta inmune específica, pero el hecho de que anticuerpos preexistentes puedan llegar a desarrollar una endocarditis parece poco convincente.

Se han detectado inmunocomplejos circulantes en el 82-97% de los pacientes con endocarditis aguda o subaguda. Una concentración elevada de estos inmunocomplejos se relacionan con la presencia de manifestaciones extracardíacas de la enfermedad, tales como artritis, esplenomegalia y glomerulonefritis, con una mayor duración de la enfermedad y con hipocomplementemia ^{28,29}.

3.4 Endocarditis Experimental

Dado que las lesiones cardiacas iniciales son inaccesibles al estudio directo en pacientes vivos, los investigadores, desde el descubrimiento de la enfermedad, han recurrido a la observación de modelos animales. La importancia del daño endotelial en la patogénesis de la enfermedad fue establecida en animales antes de 1890¹. Estudios más tardíos en animales demostraron que la existencia de determinadas anomalías cardiacas predisponían al desarrollo de la enfermedad, confirmando la hipótesis de que la trombosis no bacteriana del endocardio constituía un nido ideal para la recepción de bacterias que inicialmente se encontraran circulantes por el torrente sanguíneo³⁰⁻³².

Nuevos experimentos demostraron la baja propensión de los bacilos gram negativos y anaerobios a la colonización de las vegetaciones endocárdicas comparados con la afinidad que mostraban por ellas los cocos gram positivos. Los modelos animales también han permitido el estudio de la respuesta inmune en la endocarditis infecciosa, incluyendo la aparición de inmunocomplejos en el suero, el proceso de curación, el efecto de los anticoagulantes así como la eficacia comparativa del tratamiento antibiótico preventivo y curativo de la enfermedad. Dado que muchos de estos estudios no han podido ser reproducibles en humanos, han constituido una contribución fundamental para el entendimiento de esta compleja enfermedad².

3.5 Mecanismos patogénicos en formas especiales de endocarditis

3.5.1 Endocarditis sobre prótesis valvulares

Después de 40 años de continuas mejoras en el diseño y materiales usados para las válvulas protésicas cardiacas, la cirugía de recambio valvular implica en la actualidad una menor morbimortalidad que décadas atrás, pero a pesar de ello, dado que el implante de una prótesis supone un daño en el endocardio valvular subyacente, el riesgo de infección del mismo es mayor³³. Existen diferencias en los mecanismos patogénicos de las endocarditis que afectan a prótesis metálicas y biológicas. Así, en las prótesis metálicas el origen de la infección asienta preferentemente sobre el anillo de sutura, mientras que en las biológicas la patogenia de la infección es parecida a la de las válvulas nativas, con lo que lo primariamente afectado son los velos valvulares. Por ello los leaks periprotésicos, la invasión del tejido perivalvular adyacente, y los abscesos perianulares son mucho más frecuentes en las endocarditis sobre prótesis metálicas que en la que afectan a bioprótesis³⁴. De especial interés es el hecho de

que, según diversas series, los pacientes portadores de prótesis metálicas estén más a riesgo de sufrir una endocarditis en los primeros meses después de la intervención que aquellos con bioprótesis. Así se explica la baja incidencia de endocarditis en los homoinjertos valvulares colocados en posición aórtica durante el primer periodo postcirugía. Para explicar este hecho debemos suponer que las prótesis metálicas presentan una tendencia especial a la contaminación de su superficie durante la intervención quirúrgica ⁶.

En cuanto a los microorganismos causales, son los estafilococos coagulasa negativos los que con más frecuencia se encuentran asociados a infección valvular en las primeras semanas de postoperatorio, lo que se explica porque las endocarditis en esta fase o Endocarditis sobre Prótesis precoz (EISP precoz) se producen por microorganismos adquiridos en la propia sala de operaciones o quizás en la unidad de cuidados intensivos. En contraste con la formas precoces, la epidemiología de la EISP tardía es más parecida a la de las endocarditis sobre válvulas nativas. Se ha sugerido que hay casos de infecciones relacionadas con la intervención que podían manifestarse clínicamente en los primeros 12 meses después del procedimiento, por lo que recomienda considerar EISP tardías sólo a aquellos casos diagnosticados más allá del primer año postcirugía ³⁵

3.5.2 Endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores implantables

En este tipo de endocarditis se han descrito tres mecanismos diferentes a partir de los cuales se puede desarrollar la infección:

- 1) Infección de la bolsa: La infección es secundaria a la propagación de los gérmenes desde la bolsa a lo largo de la sonda del electrodo. Este es el mecanismo responsable de los cuadros sépticos que pueden aparecer en la primeras semanas o meses después de la intervención, ya que posteriormente todo el sistema queda aislado por un tejido de granulación que dificulta la progresión de los microorganismos.
- 2) Colonización metastásica de la sonda en el curso de una bacteriemia por gérmenes procedentes de un foco infeccioso localizado en la bolsa del marcapasos o de otro foco situado a distancia.
- 3) Desconocido: en hasta un 30% de casos no se logra encontrar la puerta de entrada.

Así como el primer mecanismo era el responsable de las infecciones precoces de los dispositivos, los dos últimos son los causantes de las endocarditis tardías, favorecidas por pequeñas fracturas del aislante de la sonda en los lugares de tracción o de sutura. Los gérmenes se adhieren a la superficie plástica del electrodo, desde donde invaden las capas más profundas, creando una masa amorfa que aísla la matriz plástica de la sonda y haciendo que sean inútiles las defensas del huésped y el tratamiento antibiótico en la lucha contra la infección siendo necesaria la retirada de la sonda ³⁶.

Un dato importante reseñado en la literatura es la presencia de un elevado porcentaje de pacientes diabéticos: hasta un 27%. Otros factores descritos que predisponen a esta infección son la edad, la existencia de neoplasias, el tratamiento con fármacos inmunosupresores, el alcoholismo y la insuficiencia renal crónica ³⁷.

3.5.3 Endocarditis en ADVP y pacientes VIH positivos

Los mecanismos patogénicos que explican el incremento del número de casos de endocarditis derechas en pacientes ADVP no están aclarados en su totalidad. El daño de las válvulas del lado derecho del corazón a partir de material bacteriano inoculado desde la zona de venopunción en la piel es el mecanismo fundamental en la patogenia de la infección, aunque otros factores como alteraciones en la función inmune de este tipo de pacientes juega también un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad.

La válvula tricúspide es la más frecuentemente afectada, seguida de la mitral y la aórtica. La infección concomitante de válvulas del lado derecho e izquierdo tampoco es infrecuente ³⁸. En una serie publicada recientemente por el hospital St Paul de Vancouver, 85 de 86 casos de endocarditis en ADVP se desarrollaban sobre la válvula tricúspide, mientras que en un solo caso la pulmonar fue la afectada ³⁹.

El microorganismo que más frecuentemente se encuentra implicado en la infección es el *Staphylococcus aureus*, seguido de estreptococos y con menor frecuencia de bacilos gram negativos, hongos y difteroides. Las infecciones por *Pseudomonas* tienen predilección por la afección multivalvular. Las endocarditis por microorganismos inusuales ocurren frecuentemente como resultado de infección a partir del diluyente contaminado de la droga, pero son relativamente infrecuentes.

La prevalencia de infección por el virus VIH en pacientes con endocarditis del lado derecho del corazón es variable. En una serie española de pacientes ADVP diagnosticados de endocarditis la incidencia de infección por VIH fue del 76% ⁴⁰. El principal factor de riesgo para el desarrollo de endocarditis infecciosa en pacientes VIH positivos es la adicción a drogas por vía parenteral.

En cuanto al papel del sistema inmune en el desarrollo de endocarditis debemos decir un estado de inmunosupresión severo debido a la infección por VIH no se considera un factor de riesgo para el desarrollo de endocarditis, aunque una reducción de la cifra de CD4 por debajo de 200/mm³ se asocia con una mayor mortalidad en las infecciones valvulares del lado derecho en pacientes ADVP y VIH positivos. A pesar de ello, debemos tener en cuenta que no está claro que el incremento de la mortalidad sea consecuencia de la infección valvular ⁴¹.

4. FORMAS CLÍNICAS

Existen diversos modos de clasificar las endocarditis, atendiendo a la rapidez de su evolución, al germen causal, a la cardiopatía de base sobre la que asientan, etc...

Los términos “*Endocarditis aguda*” y “*subaguda*” tienen un valor descriptivo en cuanto a la forma temporal de presentación de la enfermedad. La “*Endocarditis Subaguda*” progresa en un tiempo de semanas a meses, y normalmente está causada por microorganismos de baja virulencia como el Estreptococo *viridans*, que presenta una habilidad limitada para infectar otros tejidos ⁴². En contraste, la “*Endocarditis aguda*” se desarrolla en una o dos semanas, la progresión clínica es rápida, las complicaciones son frecuentes y su diagnóstico suele realizarse en menos de 2 semanas. Suele estar provocada por patógenos mucho más virulentos del tipo del estafilococo *aureus*, que es capaz de provocar infección de otros tejidos del organismo ⁴³.

La infección que afecta a válvulas cardíacas previamente normales o dañadas por enfermedad congénita o adquirida se denomina “*Endocarditis sobre válvula nativa*” (EISVN). La infección que afecta a válvulas cardíacas artificiales se denomina “*Endocarditis protésica*” (EISP). Esta infección ha sido arbitrariamente definida como “Endocarditis protésica precoz” cuando la infección se producía en los primeros 2 meses postcirugía y “Endocarditis protésica tardía” cuando la infección afectaba a la válvula protésica a partir de los 2 meses de la intervención. La definición de “precoz” versus “tardía” no ha sido estandarizada, de tal manera que hay autores que consideran como “endocarditis intermedia” a aquella que se desarrolla entre los 2 meses y el año postintervención, mientras que otros consideran que la forma precoz engloba el primer año tras la cirugía ^{6, 35, 44}.

Otra forma de designar las endocarditis es a partir el germen causal, por ejemplo, “Endocarditis por *Staph. aureus*” o “Endocarditis protésica por *Cándida albicans*”. Esta terminología es específica e informativa e infiere en la historia natural, pronóstico y tratamiento de cada caso en cuestión.

4.1 Endocarditis protésica

Según los estudios epidemiológicos, la endocarditis protésica comprende de 10 a 20% de los casos de endocarditis infecciosa en los países desarrollados. En cuatro estudios en los que se vigiló de cerca de los receptores de prótesis valvulares, la tasa acumulada de EISP fue de 1.4 a 3.1% a 12 meses, de 4.1 a 5.4% a cuatro años y de 3.2 a 5.7% a cinco años. Sin embargo, el riesgo de EISP con el tiempo no es uniforme. Es mayor durante los primeros seis meses después de cirugía valvular, y de ahí en adelante descende hasta una cifra inferior pero persistente (de 0.2 a 0.35% anual)^{6,45,46}.

Como se comentó en el apartado anterior, la distinción entre endocarditis protésica “precoz” y “tardía” es arbitraria. Estos términos se establecieron para distinguir la EISP temprana, originada como complicación de la cirugía valvular, de la infección tardía probablemente adquirida en la comunidad. De hecho, muchos casos iniciados entre los 60 días y un año después de la operación probablemente sean de tipo nosocomial y derivan de los procedimientos realizados durante el ingreso quirúrgico. Durante los primeros meses que siguen al implante valvular las prótesis mecánicas son las que más tienden a infectarse, pero después de los 12 meses el riesgo de infección de las bioprótesis excede al de las válvulas mecánicas. Los pacientes con endocarditis previa de las válvulas naturales, ante todo si ésta es activa, tienen mayor riesgo de sufrir endocarditis de prótesis valvular^{6, 46, 47}.

La microbiología de la EISP es relativamente predecible y refleja en parte la adquisición nosocomial o comunitaria de la infección. La EISP que se diagnostica en los 60 días que siguen a la operación suele ser ocasionada por estafilococos coagulasa negativos, ante todo *Staphylococcus epidermidis*. Otras causas comunes durante esta periodo son *S.aureus*, bacilos gram negativos, difteroides y hongos (principalmente especies de *Cándidas*). También se han informado algunos casos de EISP nosocomial por especies de *Legionella*, micobacterias atípicas, micoplasmas y otros hongos distintos de *Cándidas*. El espectro y la incidencia de los microorganismos que causan EISP entre 2 y 12 meses después de la cirugía cardíaca y dentro de los 60 días del postoperatorio es similar. Más del 80% de los estafilococos coagulasa negativos aislados durante estos periodos son resistentes a la meticilina y demás betalactámicos. Por el contrario, 30% o menos de los estafilococos coagulasa negativos que causan EISP un año o más después de cirugía valvular son resistentes a meticilina. La EISP que se inicia un año o más después de la operación se atribuye

a una bacteriemia transitoria consecutiva a manipulaciones dentales, gastrointestinales o genitourinarias, soluciones de continuidad de la piel y otras infecciones concomitantes. Por tanto, la microbiología que se observa en estos casos es similar a la que se presenta en EISVN comunitaria en personas no ADVP.: estreptococos, *S.aureus*, enterococos y cocobacilos del grupo HACEK ^{48, 49}.

4.2 Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda

La endocarditis clásica descrita por Osler corresponde a lo que hoy llamamos endocarditis sobre válvula nativa izquierda. Las lesiones valvulares siguen siendo la cardiopatía predisponente más frecuente, sobre todo la estenosis y la insuficiencia aórtica así como la insuficiencia mitral. Dado que la etiología de las valvulopatías ha cambiado en los últimos años, y sigue cambiando, se ha producido una disminución de las causas reumáticas y un aumento de las valvulopatías degenerativas (prolapso mitral y estenosis aórtica senil). Esto conlleva un mayor número de endocarditis aórticas y un aumento de la edad de los pacientes que sufren esta enfermedad. Aunque la valvulopatías aórtica y mitral son las cardiopatías predisponentes más frecuentes, también existen endocarditis causadas por otras lesiones cardíacas, como las obstrucciones no valvulares al tracto de salida ventricular izquierdo ^{50, 51}.

Exisate una nueva forma de endocarditis infecciosa que se puede englobar dentro de las endocarditis nativas izquierdas: la endocarditis nosocomial, favorecida por el uso frecuente de tratamientos hospitalarios agresivos y prolongados (sondas y catéteres endovenosos para la administración de fármacos, nutrición parenteral, diálisis, etc...) y por la inmunosupresión farmacológica.

Aunque este tipo de endocarditis puede ser causada por cualquier microorganismo patógeno, el 80% a 90% están originadas por estafilococos y estreptococos. Clásicamente se consideraba que en las endocarditis nativas izquierdas los estreptococos eran la causa de más del 50% de los casos (*Streptococcus viridans*, en concreto, más del 40%, mientras que los estafilococos (sobre todo *S. aureus*) causaban el 25% a 30%. Teniendo en cuenta el incremento de endocarditis nosocomiales en pacientes sin cardiopatía subyacente, y que en ellas el microorganismo más frecuentemente hallado es *S. aureus*, no nos debe extrañar el aumento en la tasa de endocarditis causadas por este germen durante los últimos años, haciendo cambiar así el espectro microbiológico de esta enfermedad.

5. CARDIOPATÍAS PREDISPONENTES

Alrededor de un 75% de los pacientes con endocarditis infecciosa tienen una anomalía cardíaca predisponente, aunque no siempre esta situación es conocida por el paciente y por el profesional sanitario.

El riesgo estimado de endocarditis infecciosa asociado con lesiones cardíacas predisponentes se basa en la frecuencia con que se observa cada una de ellas en series importantes de esta infección comparada con la de la población general. Esto nos ha hecho clasificar las cardiopatía predisponentes en tres grupos según el grado de riesgo de desarrollo de infección (TABLA 1). Los pacientes con válvulas cardíacas protésicas, biológicas o mecánicas, tiene un riesgo elevado de presentar una endocarditis. Este riesgo es superior durante los primeros 12 meses después de la implatación valvular, periodo en el que pueden desarrollarse hasta un 3% de los episodios de endocarditis infecciosa. Después del primer año, los análisis actuariales sugieren una incidencia de un episodio anual por cada 200 pacientes, en comparación con una incidencia estimada en la población general de un caso por cada 100.000 habitantes y año ^{52, 53, 54}.

En numerosos estudios se ha comprobado una elevada frecuencia de endocarditis infecciosa en enfermos que previamente habían padecido un episodio de endocarditis sobre válvula nativa que había curado sin necesidad de recambio valvular ⁵³. Muchos de los episodios de endocarditis recurrentes se han documentado en pacientes con claros factores de riesgo persistente, como el uso de drogas por vía parenteral aunque más del 50% de los individuos que padecen episodios repetidos de endocarditis infecciosa no tiene más factor predisponente que una infección valvular previa.

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.

Determinadas cardiopatías congénitas no mencionadas con anterioridad, disfunciones valvulares adquiridas de etiología reumática o degenerativa y la miocardiopatía hipertrófica, son circunstancias predisponentes de menos riesgo para padecer una endocarditis que las descritas con anterioridad.

El prolapso de la válvula mitral es una situación de especial valoración, ya que más de un 4% de la población general tiene esta anomalía estructural cardíaca. El prolapso de la válvula mitral 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 ADVP, siendo por ello la de mayor prevalencia tras las lesiones degenerativas valvulares. El riesgo de endocarditis es mayor en individuos con un soplo sistólico de insuficiencia valvular añadido o con engrosamiento y redundancia de los velos valvulares en el estudio ecocardiográfico. Las recomendaciones actuales incluyen esta cardiopatía dentro de las de riesgo moderado si se acompaña de insuficiencia valvular o de las alteraciones ecocardiográficas mencionadas, ya que se estima que existen más de cien veces menos posibilidades de presentar una endocarditis infecciosa que en la valvulopatía reumática^{55, 56}.

Es importante reseñar el aumento en los casos de endocarditis en pacientes sin cardiopatía subyacente en los últimos años. La proporción de casos de endocarditis en pacientes sin cardiopatía estructural es muy variable en las diferentes series publicadas, oscilando entre el 2 y el 58%. Esta amplia oscilación puede deberse en parte a la disparidad en los criterios de selección de los pacientes, dependiendo de la inclusión o no de pacientes portadores de prótesis, de pacientes ADVP o de casos pediátricos. En cualquier caso, la tasa de endocarditis en pacientes sin cardiopatía predisponente tiende a ser más alta en las series más recientes^{11, 57, 58, 59}, llegando a suponer el segundo grupo en frecuencia, tras el prolapso mitral, del total de endocarditis no protésicas. Este incremento no se justifica solamente por la disminución en la incidencia de la enfermedad valvular reumática sino, probablemente también a la mayor frecuencia de factores de riesgo asociados como la diabetes mellitus, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, la insuficiencia renal crónica y la hemodiálisis (siendo difícil distinguir cual es el factor independiente de riesgo: el fallo renal en si mismo, el procedimiento de la hemodiálisis o el estado de inmunosupresión que de por si estos pacientes presentan)^{60, 61, 62}.

5.1 Otras Cardiopatías

El riesgo en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva es desconocido, si bien parece que es más frecuente en casos de gradiente intraventricular alto, pudiendo verse afectada por la infección tanto la válvula aórtica como la mitral, así como el endotelio del tracto de salida ventricular izquierdo. Caramanian y cols encontraron 6 casos en

una serie de 120 pacientes (5%)⁶³ y Braunwald otros 6 en una de 126 pacientes (4.8%)⁶⁴.

El síndrome de Marfan, la calcificación del anillo mitral, el mixoma auricular y la cardiopatía isquémica son causas excepcionales de endocarditis.

La incidencia de endocarditis sobre cable de marcapasos es una complicación rara con una incidencia que oscila entre el 0.1 y el 19.9% según diversas series de la literatura ³⁷.

TABLA 1

SUBGRUPOS DE DISTINTO RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENDOCARDITIS ATENDIENDO AL TIPO DE CARDIOPATÍA (adaptado Ref 55)

RIESGO ALTO	RIESGO MODERADO
<ul style="list-style-type: none"> - Prótesis - Endocarditis previa - C.Congénita Cianógena - Ductus - CIV - Coartación aorta - Insuficiencia aórtica - Estenosis aórtica - Cortocircuitos sistémico-pulmonares 	<ul style="list-style-type: none"> - Otros defectos congénitos - Estenosis mitral pura - Estenosis pulmonar - M.Hipertrófica - Prolapso mitral+IM - Aorta Bicúspide - Esclerosis Aórtica - Lesiones degenerativas en ancianos - Lesiones Intracardiacas operadas (1º 6 meses)

BAJO RIESGO
<ul style="list-style-type: none"> - Comunicación interauricular (CIA) tipo "ostium secundum" - Reparación de CIA o Ductus (tras 6 meses) - Cirugía coronaria - Prolapso mitral sin IM - Soplos funcionales - Enfermedad de Kawasaki sin valvulopatía - Marcapasos o DAI

- C.Congénita: cardiopatía congénita
- CIV: Comunicación interauricular
- M. Hipertrófica: Miocardiopatía hipertrófica
- IM: Insuficiencia Mitral
- DAI: Desfibrilador automático implantable

6. PROFILAXIS

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 ⁶⁵.

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 ⁶⁶.

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 ⁶⁷⁻⁷⁰.

En el modelo experimental han podido identificarse los tres eventos secuenciales en el desarrollo de una endocarditis que pueden responder a la acción de los antibióticos: 1) lisis de los microorganismos en la sangre antes de que puedan adherirse al trombo neoformado, 2) prevención de la adherencia a la vegetación de los patógenos que escapen a la destrucción en el torrente circulatorio; y 3) eliminación de las bacterias que estén presentes en el trombo antes de que puedan iniciar su multiplicación ⁷¹.

6.2 Procedimientos que requieren profilaxis

No todos los procedimientos que pueden acompañarse de bacteriemia requieren profilaxis en pacientes con riesgo de infecciones endocárdicas. Así, un enfermo con una valvulopatía de riesgo sometido a una intervención con posibilidad de presentar una bacteriemia por *E.Coli* no precisaría de profilaxis porque este microorganismo usualmente no ocasiona endocarditis. Por el contrario, un procedimiento con riesgo de bacteriemia por un estreptococo del grupo *viridans*, patógeno con capacidad de invadir el endotelio valvular, requeriría del uso de profilaxis antimicrobiana en un paciente con cardiopatía predisponente.

El riesgo de bacteriemia transitoria relacionado con diversos procedimientos no está bien definido y existe una enorme disparidad en la literatura en relación con la frecuencia de su presentación ^{66, 72}. Los criterios para evaluar un procedimiento con riesgo de bacteriemia para el cual se precise utilizar profilaxis de endocarditis serían los siguientes: a) el procedimiento está asociado a un porcentaje sustancial de casos de bacteriemia transitoria; b) el microorganismo causante de la bacteriemia es agente etiológico usual de endocarditis; y c) existe una razonable evidencia clínica de que dicho procedimiento se ha relacionado con el desarrollo de endocarditis en un número determinado de casos. En la TABLA 2 se especifican las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) en relación con los procedimientos de riesgo de endocarditis más usuales ⁵⁵.

La mala higiene dental y la existencia de infecciones periodontales pueden ocasionar bacteriemias aún en ausencia de manipulaciones de la cavidad oral ^{55,72}. En los procedimientos dentales se recomienda el uso de profilaxis antimicrobiana en aquellos que comportan sangrado significativo de los tejidos blandos, en la cirugía periodontal y en la limpieza profesional de la dentadura. La extracción de amígdalas y adenoides también requiere profilaxis, así como la cirugía que afecte a la mucosa respiratoria y la broncoscopia rígida.

Determinados procedimientos del tubo digestivo tienen una elevada incidencia de bacteriemia transitoria asociada y por ello precisan profilaxis, en especial en los enfermos con riesgo elevado de presentar una endocarditis. Entre ellos se encuentran la escleroterapia de varices esofágicas, las dilataciones esofágicas, la colangiografía retrógrada endoscópica y la cirugía de la mucosa intestinal o del tracto biliar.

El tracto genitourinario es, después de la cavidad oral, el segundo foco más común de bacteriemias relacionadas con el desarrollo de endocarditis. La cirugía prostática transuretral, la cistoscopia y las dilataciones uretrales presentan una incidencia elevada de bacteriemia.

Existe un número considerable de procedimientos diagnósticos o terapéuticos con una baja incidencia de bacteriemia, en los cuales la profilaxis sólo estaría indicada o sería opcional en los pacientes con cardiopatías predisponentes de riesgo elevado ⁵⁵.

TABLA 2

RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS PARA DIVERSOS PROCEDIMIENTOS QUE PUEDEN OCASIONAR BACTERIEMIA (adaptado Ref 55)

PROFILAXIS RECOMENDADA

- Procedimientos dentales que produzcan sangrado de la mucosa o encías, incluyendo la limpieza profesional
- Amigdalectomía o adenoidectomía
- Cirugía de la mucosa gastrointestinal o respiratoria
- Escleroterapia de varices esofágicas
- Dilatación esofágica
- Cirugía de vías biliares
- Cistoscopia o dilataciones uretrales
- Cateterización uretral si existe infección de orina
- Cirugía de vías urinarias, incluida la prostática
- Incisión y drenaje de tejidos infectados
- Histerectomía vaginal
- Parto vaginal complicado con infección

PROFILAXIS NO RECOMENDADA

- Procedimientos dentales que no causen sangrado en la cavidad oral
- Inyección intraoral de anestésicos locales
- Extracción de dentición primaria
- Inserción de tubo de timpanostomía
- Intubación traqueal
- Broncoscopia con aparato flexible, con o sin biopsia
- Cateterización cardíaca
- Endoscopia gastrointestinal, con o sin biopsia*
- Cesárea
- Parto vaginal*
- Ecocardiograma transesofágico*
- Cateterización uretral, dilatación uterina o legrado, aborto terapéutico, procedimientos de esterilización, inserción o retirada de dispositivos intrauterinos, si no hay tejidos infectados
- Implante de marcapasos, desfibriladores o stents coronarios

* Profilaxis opcional para pacientes con cardiopatías predisponentes de riesgo elevado

6.3 Elección del antimicrobiano para la profilaxis (TABLAS 3 y 4)

La elección del antimicrobiano se basa en su actividad frente a los microorganismos relacionados con los diversos procedimientos de riesgo, en su perfil farmacocinético, en su comprobada eficacia en los modelos de experimentación animal, en su comodidad de administración, en su escasez de efectos secundarios y, en última instancia, en su coste económico.

La sulfonamidas, utilizadas a partir de la década de 1930, y posteriormente la fenoximetilpenicilina, han sido sustituidas por la amoxicilina como agente útil para la profilaxis de las endocarditis estreptocócicas relacionadas con procedimientos dentales, orales o de las vías respiratorias altas⁷³. Para los pacientes con hipersensibilidad a betalactámicos, la clindamicina ofrece una protección teórica similar a amoxicilina⁷⁴. Las endocarditis relacionadas con procedimientos del tracto genitourinario o gastrointestinal a menudo están causadas por enterococos, en especial por *Enterococcus faecalis*. La asociación de ampicilina y gentamicina por vía parenteral, eficaz para el tratamiento de la endocarditis enterocócica, es la recomendada para los enfermos con lesiones cardíacas predisponentes de riesgo elevado. La vancomicina sustituye a ampicilina en los pacientes alérgicos a este antibiótico. En los enfermos con cardiopatías de riesgo moderado posiblemente tiene la misma eficacia la utilización aislada del betalactámico, amoxicilina por vía oral o ampicilina por vía parenteral⁵⁵.

Aunque la eficacia de un régimen específico de profilaxis de la endocarditis es desconocida, es bien conocido que puede ser ineficaz en algunas circunstancias. En un registro nacional auspiciado por la AHA se detectaron 52 casos de aparente fracaso de la profilaxis, de los cuales el 92% fueron precedidos por procedimientos dentales. La mayoría de los pacientes habían recibido penicilina oral y en el 63% de los casos en que se conoció la sensibilidad antimicrobiana el agente etiológico de la endocarditis era sensible al antibiótico utilizado en la profilaxis. Sin embargo, sólo 6 enfermos habían recibido las pautas recomendadas por esta institución en el momento de realizarse el procedimiento, y en 4 de ellos el microorganismo causal era sensible al antibiótico profiláctico administrado. Las conclusiones de este análisis, publicado hace más de 20 años, hacía énfasis en que los profesionales sanitarios asumiesen la cumplimentación rigurosa de las normas de profilaxis cuando éstas sean necesarias⁷⁵.

TABLA 3

REGÍMENES PROFILÁCTICOS PARA PROCEDIMIENTOS DENTALES, DE LA CAVIDAD ORAL, DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS O ESOFÁGICOS (Adaptado Ref 55)

Situación	Antibiótico	Régimen profiláctico
Profilaxis estandar	Amoxicilina	Adultos 2g, niños 50 mg/kg, 1h antes
Imposibilidad de tto oral	Ampicilina	Adultos 2g, niños 50 mg/k im o iv, 30 min antes
Hipersensibilidad a penicilina	Clindamicina	Adultos 600 mg, niños 20 mg/k oral, 1h antes
	Cefalexina*	Adultos 2g, niños 50 mg/k oral, 1h antes
	Azitromicina	Adultos 500 mg, niños 15 mg/k oral, 1h antes
	Claritromicina	Adultos 500 mg, niños 15 mg/k oral, 1h antes
Hipersensibilidad a penicilina e imposibilidad de tto oral	Clindamicina	Adultos 600 mg, niños 20 mg/k iv, 30 min antes
	Cefazolina**	Adultos 1g, niños 25 mg/k im o iv, 30 min antes

*La dosis total de los niños no debe exceder la de los adultos

**Las cefalosporinas no deberían usarse en casos de reacciones alérgicas a penicilina

TABLA 4

REGÍMENES PROFILÁCTICOS PARA PROCEDIMIENTOS DE LOS TRACTOS GENITOURINARIO Y GASTROINTESTINAL (EXCEPTO ESÓFAGO)(Adaptado Ref 55)

Situación	Antibiótico y régimen profiláctico
Pacientes de alto riesgo	Ampicilina iv 2g+ Gentamicina 1.5 mg/k 30 min antes (Niños: 50 mg/k y 1.5 mg/k, respectivamente) y Ampicilina o Amoxicilina 1g 6 h después (Niños 25 mg/k)
Pacientes de alto riesgo alérgicos a penicilina	Vancomicina 1g (infusión lenta en 1h) comenzando 1h antes + Gentamicina 1.5 mg/k (Niños 20 mg/k y 1.5 mg/k, respectivamente)
Pacientes de riesgo moderado	Amoxicilina 2g 1h antes o Ampicilina 2g (Niños: 50 mg/k)
Pacientes de riesgo moderado y alérgicos a penicilina	Vancomicina 1g en infusión lenta en 1h (Niños: 20 mg/k)

6.4 Estudios de eficacia y valoración crítica de la profilaxis de la endocarditis infecciosa

En los últimos años se han realizado diversos estudios de casos y controles con el objetivo de valorar la eficacia de la profilaxis de la endocarditis infecciosa en relación con procedimientos de riesgo, en especial con aquellos que afectan a la cavidad oral^{53,60,76}. En ellos, a pesar del número limitado de casos, se comprueba una eficacia limitada de esta práctica clínica, que en la mejor situación no superaría el 50% de éxito en enfermos con cardiopatías predisponentes conocidas y procedimientos dentales tras una profilaxis adecuada. Por lo tanto, en la actualidad se asume globalmente que menos de un 10% de las endocarditis podrían evitarse aplicando de una forma estricta las guías de profilaxis. La posibilidad de aparición de efectos secundarios a los antibióticos utilizados y la emergencia de especies bacterianas resistentes son también otras cuestiones a considerar. Por ello, los análisis de coste-beneficio de esta práctica médica posiblemente la desaconsejarían como habitual en la población. Sin embargo, parece razonable que el posible beneficio individual de pacientes con lesiones predisponentes de riesgo elevado o moderado, sometidos a procedimientos invasores con frecuencia importante de bacteriemia sea tenido en cuenta en el momento de adoptar esta actitud preventiva^{65, 77}. No es justificable atribuir casos de endocarditis a fallos en la profilaxis, ya que es virtualmente imposible relacionar un episodio con un procedimiento concreto efectuado días, semanas o meses antes del inicio de los síntomas. Con mayor probabilidad, la endocarditis podrá ser secundaria a actividades cotidianas o a problemas médicos de difícil conexión, como la existencia de infecciones cutáneas “menores” o a la utilización de catéteres intravenosos, entre otros⁷².

7. ETIOLOGÍA

El rango de microorganismos que pueden causar endocarditis infecciosa es extraordinariamente amplio. Estreptococos y estafilococos son los causantes de más del 80% de las infecciones sobre válvulas nativas. En comparación, éstas no suelen verse afectadas por gérmenes como *S. epidermidis*, bacilos entéricos u hongos, que sí suelen ser frecuentes en infecciones valvulares en pacientes ADVP y en portadores de prótesis valvulares. La TABLA 5 nos muestra la frecuencia relativa de los diversos gérmenes causantes de endocarditis sobre válvulas nativas, en ADVP y en portadores de prótesis valvulares. Debemos enfatizar que estas frecuencias relativas pueden variar ampliamente entre países y entre centros hospitalarios.

TABLA 5

FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS CAUSANTES DE ENDOCARDITIS.

Frecuencias relativas cotejadas de la literatura. Pueden esperarse variaciones amplias según países (Adaptado Refs 82-87).

GERMEN	EISVN (%)	ADVP (%)	EISP precoz	EISP tardía
ESTREPTOCOCOS	60	15-25	5	35
- <i>Viridans</i>	35	5-10	<5	25
- <i>S. Bovis</i>	10	<5	<5	<5
- <i>S. Faecalis</i>	10	10	<5	<5
-Otros	<5	<5	<5	<5
ESTAFILOCOCOS	25	50	50	30
- <i>S. aureus</i>	23	50	20	10
- <i>S. epidermidis</i>	<5	<5	30	20
GRAM NEGATIVOS	<5	5	20	10
HONGOS	<5	<5	10	5
DIFTEROIDES	<1	<5	5	<5
OTROS ANAEROBIOS	<1	<1	<1	<1
RICKETSIAS	<1	<1	<1	<1
CLAMIDIAS	<1	<1	<1	<1
CULTIVOS NEGATIVOS	5-10	<5	<5	<5

7.1 ESTREPTOCOS

Los estreptococos clásicamente han sido los microorganismos causantes de endocarditis más frecuentes, entre ellos el estreptococo alfa-hemolítico o estreptococo *viridans* (aunque en recientes series se informa que *S. aureus* ha sobrepasado en frecuencia al *S. viridans* como el agente etiológico más frecuente de infección valvular)^{12, 78}.

El estreptococo *viridans* es ubicuo de la flora orofaríngea y gastrointestinal. Es considerado un patógeno de bajo grado. Su asociación frecuente con formas subagudas de endocarditis viene determinada por la frecuencia con la que es capaz de pasar al torrente circulatorio y de su capacidad de adherirse al endocardio más que por su virulencia innata. Otras especies que se asocian a formas subagudas de endocarditis son: *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. oralis* y *S. gordonii*.

Los estreptococos del grupo D son los siguientes en frecuencia. Las especies no enterocócicas del grupo D⁷⁹, entre ellos *S. bovis*, se asocian frecuentemente con lesiones gastrointestinales (pólipos colónicos y tumores). De ahí que debemos sospechar enfermedad colónica en caso de aislar cultivos positivos para este tipo de gérmenes, aún cuando el paciente no haya manifestado ningún síntoma gastrointestinal.

Los enterococos, como el *E. faecalis* y *E. faecium*, son los responsables del 10% de las infecciones estreptocócicas. Hoy en día este tipo de germen se relaciona con infección valvular en pacientes ADVP, en aquellos con endocarditis nosocomiales y en pacientes con insuficiencia renal crónica⁸⁵. La resistencia a antibióticos, especialmente la que presentan las subespecies de *E. faecium*, provocan mayores dificultades en el tratamiento la endocarditis enterocócica.

Existen muchas otras especies de estreptococos capaces de provocar endocarditis, pero son raras en comparación con las provocadas por *S. viridans* o los estreptococos del grupo D. La endocarditis por *S. pneumoniae*, típicamente relacionada con individuos alcohólicos, se ha convertido en una enfermedad rara desde el advenimiento de los antibióticos⁸⁰.

7.2 ESTAFILOCOCOS

Los estafilococos se dividen en dos grupos: Coagulasa positivos (*S. aureus*) y coagulasa negativos (engloba a más de 15 especies pero el *S. epidermidis* es el más predominante).

El *S. aureus* es el causante de la mayor parte de las endocarditis agudas. Recientes series de la literatura lo sitúan como el germen causal de endocarditis más frecuente, por delante de los estreptococos¹². También es el microorganismo etiológico más frecuente en ADVP y en portadores de prótesis valvulares. Dada su capacidad patógena altamente invasora, con frecuencia se asocia a diseminación de la infección hacia piel y tejidos blandos, hueso o cerebro.

El *S. epidermidis* constituye una causa rara de endocarditis sobre válvula nativa (aunque cada vez con más frecuencia se asocia a casos de infección valvular no protésica). En contraste, es causa frecuente de infección protésica, pudiendo debutar como una endocarditis de curso agudo o subagudo.

7.3 BACILOS GRAM NEGATIVOS

Estos microorganismos son los causantes de una pequeña proporción de casos de endocarditis, afectando sobre todo a válvulas nativas. Un número significativo de estos casos es causado por el denominado grupo HACEK (*Haemophilus spp*, *Actinobacillus*, *Actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*). Los casos provocados por *Haemophilus* son los predominantes en este grupo, destacando el *H. influenzae* como el más virulento y frecuente^{88, 89}.

También son causantes de endocarditis los bacilos entéricos gram negativos como *E.coli* y *Klebsiella*, aunque las endocarditis causadas por estos microorganismos son realmente raras⁹⁰, aún teniendo en cuenta que las bacteriemias provocadas por estos gérmenes son relativamente frecuentes. Las razones de esta llamativa disparidad son múltiples, pudiendo destacar entre ellas la baja adhesividad al endotelio de estos microorganismos. A pesar de ello, existen dos poblaciones con un riesgo elevado de presentar endocarditis por bacilos gram negativos: los pacientes ADVP⁸³ y los portadores de prótesis valvulares^{6, 91, 92}. Dentro de los gram negativos que suelen provocar endocarditis en ADVP destacan las distintas especies de *Pseudomonas*, *Serratia* y *Enterobacter*.

Interesantes pero inusuales son los casos de endocarditis provocados por *Salmonella*, *Brucella* o *Acinetobacter*⁹⁰. Las endocarditis por *Brucella* son bien conocidas en la cuenca mediterránea, pero raras en muchas otras regiones⁹³. Los anaerobios raramente son gérmenes causales de endocarditis, posiblemente debido a que la tensión de oxígeno en la sangre cardiaca sea demasiado alta para favorecer su crecimiento.

La *Neisseria gonorrhoeae* causa una forma aguda de endocarditis derecha, aunque como el neumococo, *N. gonorrhoeae* se ha convertido en una infección poco común desde la introducción de la penicilina⁹⁴.

7.4 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 cardiaca, 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 parenteral⁹⁵

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 *H. capsulatum* y *C. immitis*, 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 beigeli*. 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 quirófanos⁹⁶, y de *C. parapsilosis* por transmisión directa durante la cirugía⁹⁷.

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^{98, 99}.

7.5 ENDOCARDITIS POR FIEBRE Q

La fiebre Q, causada por *C. 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 tratamientos¹⁰⁰⁻¹⁰². 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 inmunodeprimidos¹⁰²⁻¹⁰⁵.

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 cancer, linfomas, sida, trasplante de órganos o insuficiencia renal crónica podría también asociarse a una evolución a la cronicidad de la fiebre Q¹⁰⁰.

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 urbanos¹⁰⁶. 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^{100, 106}.

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 I¹⁰⁷. Aunque la endocarditis por fiebre Q sin tratamiento puede ser mortal, cuando se instaura el tratamiento adecuado la mortalidad es inferior al 10%.

7.6 CLAMIDIAS

Chlamidia psittaci, agente causal de la psitacosis, se ha implicado en unos 10 casos de endocarditis¹⁰⁸. También puede causar miocarditis y pericarditis. El curso es subagudo y el diagnóstico se realiza a menudo de forma retrospectiva. La mayoría de los pacientes tenían valvulopatía previa. La afectación más frecuente fue la aórtica, con gran destrucción, que implicó la necesidad de cirugía urgente o la muerte del paciente. El diagnóstico se estableció por la demostración de anticuerpos mediante la técnica de fijación de complemento. Para su curación se requirió de recambio valvular y tratamiento antibiótico prolongado. La mortalidad de este grupo reducido fue cercana al 40%. Asimismo, se han publicado unos cuantos casos de endocarditis por *Chlamidia pneumoniae*¹⁰⁹.

7.7 ENDOCARDITIS CON HEMOCULTIVOS NEGATIVOS (TABLA 6)

La endocarditis con hemocultivos negativos se define como la inflamación o infección del endotelio vascular sin que se detecte ningún microorganismo causal en el hemocultivo. En 1923, Libman habló por primera vez de endocarditis con hemocultivos negativos como una forma específica de endocarditis infecciosa ¹¹⁰. El hemocultivo constituye la prueba de laboratorio más importante para el diagnóstico de endocarditis y para instaurar un tratamiento adecuado. Quizá por este motivo la endocarditis con hemocultivos negativos se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad que aquella con cultivo positivo, ya que el retraso en el diagnóstico se traduce en un mayor tiempo entre el comienzo de los síntomas de endocarditis y el inicio de un tratamiento apropiado.

La incidencia de endocarditis con hemocultivos negativos según diferentes series ha oscilado entre el 2.5% y el 31% del total de las endocarditis ¹¹¹⁻¹¹³. Es importante señalar que se observa un descenso general en su frecuencia hasta comienzos de la década de 1980, que se ha seguido por un incremento global en su prevalencia en los años 90. No se ha encontrado una mayor incidencia de endocarditis con hemocultivos negativos en personas jóvenes o mayores^{114, 115}, ni entre aquellos que tienen endocarditis infecciosa sobre válvulas nativas o protésicas ¹¹⁶, ni entre adictos y no adictos a drogas por vía parenteral ¹¹⁷. En cambio, sí parece que la incidencia puede ser mayor en pacientes con enfermedad valvular cardíaca previa, en comparación con aquellos que no tienen ninguna enfermedad cardíaca conocida. Esta última observación podría estar relacionada con el hecho de que los patógenos virulentos, que se aíslan de forma rápida y fácilmente en hemocultivos convencionales (como *S. aureus*) son la causa más frecuente de endocarditis infecciosa en pacientes sin enfermedad valvular subyacente. El análisis de la literatura revela que existen dos causas principales de endocarditis con hemocultivos negativos: 1) El tratamiento antibiótico previo a la realización del hemocultivo y 2) la presencia de microorganismos fastidiosos, con una limitada capacidad de crecimiento en los cultivos convencionales, o incapaces totalmente de crecer en ellos, y que requieren para su crecimiento medios especiales o cultivos tisulares. Lamas y Eykyn¹¹⁹ proponen la identificación del germen causal por serología, observación con microscopio o utilización de medios de cultivo adicionales, mientras que Grijalva y cols¹²⁰ abogan por una aproximación a la detección microbiológica a través de la biología molecular, lo cual mejorará la especificidad del tratamiento antimicrobiano elegido y debe en consecuencia mejorar la evolución de los pacientes ¹¹³.

TABLA 6

GÉRMENES CAUSANTES DE ENDOCARDITIS CON HEMOCULTIVOS NEGATIVOS

Características de aislamiento	Microorganismos (ref.)
Organismos fastidiosos que crecen lentamente en hemocultivos convencionales	<ul style="list-style-type: none"> - Anaerobios ¹²¹ - <i>Corinebacterium</i> ¹²² - Grupo HACEK ^{123,124} - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹²⁵ - <i>Nocardia</i> - <i>S. viridans</i> nutricionalmente deficientes ¹²⁶
Microorganismos que requieren medidas o medios especiales para su cultivo	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Brucella</i> ¹²⁷ - Hongos ^{95,128} - <i>Legionella</i> ¹²⁹
Microorganismos que crecen sólo en cultivos tisulares o requieren técnicas de amplificación genética (PCR) o serologías para su identificación	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Mycoplasma</i> ¹³⁰ - <i>Bartonella</i> ^{131,132} - <i>Chlamidia</i> ^{109, 33} - <i>Coxiella burnetii</i> ^{105,106,107} - <i>Rickettsia</i> ¹³⁴ - <i>Tropheryma whippeli</i>

8. CLÍNICA Y COMPLICACIONES

El síndrome clásico de fiebre, soplo cardiaco, esplenomegalia y estigmas periféricos de endocarditis (petequias, nódulos de Osler, etc...) debe alertar rápidamente de la probable existencia de una endocarditis infecciosa. En ocasiones, sin embargo, los pacientes tienen un síndrome incompleto o presentan una complicación precoz que puede distraer del origen valvular de la enfermedad. La TABLA 7 refleja la forma de presentación clínica (primeros síntomas y signos con que se manifestó la enfermedad) de 189 episodios de endocarditis izquierda recogidos por Sarriá y cols durante la última década del siglo XX ¹³⁵.

TABLA 7

Formas de presentación clínica de 189 episodios de endocarditis izquierda*

- Presentación cardiaca	34.9%
- Presentación neurológica	21.2%
- Presentación reumática	17.5%
- Fiebre y malestar general	84.1%
- Presentación renal	6.3%
- Presentación cutánea	8.5%
- Síndrome constitucional	38.3%
- Presentación abdominal	7.9%

* Algunos pacientes tuvieron más de una forma de presentación clínica

Una bacteriemia puede infectar la vegetación trombotica no bacteriana o directamente el endotelio valvular y dar lugar a las manifestaciones cardiacas de la enfermedad por cuatro mecanismos fisiopatológicos ^{15, 82, 137}:

- 1) Las vegetaciones arrojan constantemente microorganismos al torrente circulatorio, originando una bacteriemia persistente que se manifiesta por síntomas generales constitucionales como fiebre, pérdida de peso, astenia y anorexia y se acompaña de leucocitosis, anemia, aumento de velocidad de sedimentación...

- 2) La invasión local y la extensión perivalvular de la infección desencadenan una serie de complicaciones valvulares y perivalvulares (perforación valvular, abscesos, pseudoaneurismas, fístulas...) que en muchos casos se acompañan de insuficiencia cardíaca.
- 3) La fragmentación y el desprendimiento de partes de la vegetación puede originar embolias sépticas sistémicas (endocarditis izquierdas) o pulmonares (endocarditis derechas), que se pueden manifestar como infartos (cerebrales, mesentéricos, esplénicos...), hemorragias, aneurismas micóticos y abscesos (infección metastásica).
- 4) La situación de infección crónica persistente estimula el sistema inmunitario, lo que provoca la formación de inmunocomplejos circulantes que probablemente están implicados en muchas de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, y en la glomerulonefritis, la artritis, la vasculitis...

8.1 Presentación Cutánea

Aunque la presentación cutánea es una forma clásica de la enfermedad, en la actualidad se ve con poca frecuencia. Las lesiones mucocutáneas típicas son los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway, las hemorragias en astilla, la petequias, la equimosis y otras lesiones cutáneas necróticas, los dedos “en palillo de tambor” y la pigmentación “café con leche”. El mecanismo patogénico de estas lesiones no está bien establecido, pero se barajan fundamentalmente dos posibilidades: vasculitis inmunitaria y microembolias sépticas. Habitualmente se observan en pacientes con endocarditis izquierdas y más raramente se pueden detectar en endocarditis derechas y en “shunts” derecha-izquierda ¹³⁸.

8.1.1 Nódulos de Osler: Se definen como lesiones cutáneas nodulares de 3 a 15 mm de diámetro, palpables y dolorosas. Son de color rojizo o violáceo, únicas o múltiples y su localización más frecuente es el pulpejo de los dedos de las manos, eminencias tenar e hipotenar y los pies. Se observan principalmente en la endocarditis subagudas por *S. viridans*. Junto con la glomerulonefritis, las manchas de Roth y el factor reumatoide, han sido englobadas dentro de los criterios de Duke en un apartado de fenómenos inmunitarios y constituyen per se un criterio menor de endocarditis infecciosa ¹³⁹. En cualquier caso, no son patognomónicos de endocarditis.

8.1.2 Lesiones de Janeway: Son pequeñas máculas equimóticas palmoplantares que aparecen al comienzo de la endocarditis, localizadas fundamentalmente en los dedos, las palmas de las manos y plantas de los pies. No son palpables y no duelen. Se observan fundamentalmente en las endocarditis agudas por *S. aureus*. Se han englobado dentro del apartado de fenómenos vasculares como criterio menor de endocarditis ¹³⁹. Al igual que los nódulos de Osler, esas lesiones no son patognomónicas de endocarditis ¹⁴⁰.

8.1.3 Petequias: Son las lesiones mucocutáneas más frecuentes y se pueden encontrar en la boca, faringe, conjuntivas y cualquier sitio de la piel. Son lesiones hemorrágicas, pequeñas y rojas, que no duelen a la palpación y no palidecen a la compresión¹⁴⁰.

8.1.4 Dedos en palillo de tambor: se observan en endocarditis por *S. viridans* de larga evolución, pero en la actualidad ya no se ven. El empalillamiento de los dedos de las extremidades se caracterizaba por ser “rosado y caliente”, a diferencia de una deformación idéntica pero cianótica y fría observada en cardiopatías congénitas o afecciones pulmonares ¹⁴⁰.

8.1.5 Hemorragias en “astilla”: Se trata de petequias subungueales con una configuración lineal. Son rojas en los primeros tres días, pero posteriormente adquieren un tono marrónáceo. No son patognomónicas de la endocarditis y no figuran entre los criterios menores de Duke¹⁴⁰.

8.1.6 Facies “café con leche”: La pigmentación “café con leche” de la cara era un signo tardío de endocarditis y desde la introducción de los antibióticos ha desaparecido de la clínica.

8.2 Presentación Oftalmológica

La oclusión embólica de la arteria central de la retina o de una de sus ramas principales es una de las formas más dramáticas de manifestación de endocarditis: el paciente se presenta con ceguera unilateral. En otros casos pueden aparecer trastornos de la visión secundaria a diferentes mecanismos patogénicos, que incluyen parálisis de pares craneales producidas por lesiones corticales o del tallo cerebral y

hemianopsia secundaria a afectación de los tractos visuales o de la corteza cerebral¹⁴¹.

Otro cuadro clínico oftalmológico grave en el seno de una endocarditis es la endoftalmitis. En este caso, el paciente debuta con un ojo rojo y doloroso. Esta lesión se produce, sobre todo, en endocarditis agudas izquierdas por microorganismos purulentos (*S. aureus*, *Klebsiella*...). Las petequias y hemorragias de la conjuntiva palpebral también pueden ser una manifestación periférica de la endocarditis.

El examen del fondo de ojo puede ser muy útil en algunos pacientes con endocarditis. Se puede detectar edema papilar que reflejará la existencia de una posible lesión intracraneal (hemorragia, absceso cerebral...). Junto con el papiledema también se puede observar dilatación de las venas de la retina y otras alteraciones. Otro hallazgo clásico del fondo de ojo de los pacientes con endocarditis, referido por primera vez por M. Roth¹⁴², consiste en una manchas que llevan su nombre, Se trata de masas hialinas que contienen agregados de cuerpos citoides, infiltradas entre las fibras del nervio óptico. Estos exudados algodonosos tienen la forma de un husillo blanquecino que en ocasiones puede estar rodeado de edema y un pequeño halo hemorrágico (signo de Litten)¹⁴³. Las hemorragias “naviculares” de la retina, erróneamente conocidas como manchas de Roth, fueron descritas por primera vez por Doherty y Trubek¹⁴⁴. Se trata de manchas hemorrágicas redondeadas o alargadas (naviculares), con un centro blanco o amarillento, que predominan en las zonas vecinas a la papila óptica. La incidencia¹³⁷ de las manchas de Roth y las hemorragias naviculares ha disminuido en los últimos años (5%), aunque todavía es posible observarlas en exámenes cuidadosos. Se observan con mayor frecuencia en los pacientes con endocarditis subagudas y crónicas. No son patognomónicas de esta enfermedad. Las manchas de Roth se han agrupado dentro de los fenómenos inmunitarios de los criterios de Duke, y por tanto, constituyen un criterio menor de endocarditis¹³⁹.

8.3 Presentación Reumática

Una proporción importante de pacientes presentan alteraciones musculoesqueléticas que pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad. La incidencia de estos problemas en los pacientes con endocarditis oscila entre el 25% y el 44%¹⁴⁵. En la serie publicada por Sarriá y cols¹³⁵, el 34% de los pacientes presentó problemas musculoesqueléticos y el 17.5% los tuvo como manifestación inicial. Los trastornos musculoesqueléticos más frecuentes en pacientes con endocarditis son lumbalgias,

artralgias, artritis, discitis, espondilodiscitis y mialgias. Estas alteraciones tienen tendencia a ocurrir en la fase precoz de la enfermedad.

En alguna serie ¹⁴⁶, hasta un tercio de los pacientes con endocarditis subaguda refieren lumbalgia como síntoma prominente de la enfermedad. La patogénesis de la lumbalgia no es bien conocida. Habitualmente si el dolor está en relación con la endocarditis, mejora con el tratamiento antibiótico.

Las artralgias y artritis son frecuentes en los pacientes con endocarditis. Generalmente se trata de una artritis monoarticular. Cualquier articulación se puede ver afectada, aunque las más frecuentes son la rodillas, tobillos, caderas, metatarsofalángicas y metacarpofalángicas. En muchos casos son verdaderas artritis sépticas; en otros casos se trata de artritis reactivas y, más raramente, crisis de pseudogota y gota. El microorganismo más frecuentemente implicado en las artritis es *S. aureus*.

Otra manifestación musculoesquelética frecuente es la discitis y espondilodiscitis. En este tipo de lesión los estafilococos también son frecuentes, pero los estreptococos tienen un protagonismo mayor. La localización más frecuente de la espondilodiscitis es lumbar. Tanto las endocarditis izquierdas como las derechas y las endocarditis sobre marcapasos pueden tener este tipo de manifestaciones reumáticas.

Las mialgias suelen ser difusas¹⁴⁶, se asocian a infección por *S. aureus* y habitualmente se trata de mialgias unilaterales.

Las manifestaciones reumáticas en la endocarditis son más frecuentes en varones y ancianos¹⁴⁵, población que a su vez tiene una alta prevalencia de artrosis y otros problemas osteoarticulares. Por ello, cuando una de estas complicaciones reumáticas de la endocarditis es la manifestación inicial de la enfermedad puede demorar el diagnóstico precoz de la misma.

8.4 Presentación Tísica

La presentación tísica (astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración, anemia..) es una forma habitual de presentación de la endocarditis, que hoy ocurre con menor frecuencia que hace unos años, aunque Netzer, Zollinger y cols informan de una reciente serie en la que estos síntomas aparecían en más del 60% de los pacientes¹⁴⁷. Habitualmente se asocia a microorganismos poco virulentos y de crecimiento lento.

Por tanto, es una presentación propia de las endocarditis subagudas y crónicas. El soplo de regurgitación valvular no es un hallazgo prominente en el cuadro clínico del enfermo (en ocasiones no existe al inicio de la enfermedad o se desarrolla unas semanas después) y, si no aparecen complicaciones embólicas importantes, el paciente puede permanecer sin un diagnóstico correcto durante algunos meses. Es una forma de presentación relativamente frecuente en pacientes con material protésico intracardiaco infectado por microorganismos poco virulentos¹². Estos síntomas estuvieron presentes entre el 20% y el 50% de la serie de Anguita y cols¹³⁷. Algunos de estos enfermos son remitidos con el diagnóstico de sospecha de una neoplasia, tuberculosis, enfermedades del colágeno u otras enfermedades crónicas.

8.5 Presentación Pulmonar

La presentación pulmonar es típica de las endocarditis derechas, fundamentalmente de la endocarditis tricuspídea y de la endocarditis sobre cable de marcapasos. Se manifiesta con síntomas de embolia pulmonar séptica, tos, disnea, dolor torácico de características pleuríticas y hemoptisis. En la radiografía de tórax se pueden detectar infiltrados pulmonares que, según la virulencia del microorganismo (*S. aureus*), pueden llegar a cavitarse. La presencia de múltiples infartos pulmonares en un paciente febril adicto a drogas por vía parenteral debe hacernos sospechar una endocarditis derecha. Los infartos pulmonares sépticos de algunos pacientes ancianos con endocarditis sobre marcapasos se pueden confundir con un proceso neumónico. En algunos episodios de sepsis por *S. aureus* puede existir una o varias áreas de neumonitis adquirida por vía hematógena sin que el paciente tenga endocarditis. Cuando la insuficiencia cardíaca es importante, la congestión y el edema pulmonar puede ensombrecer algunas manifestaciones radiológicas y clínicas de la endocarditis.

8.6 Presentación Abdominal

En la serie de Sarriá y cols, el 7.9% de los pacientes con endocarditis tuvieron una presentación clínica abdominal¹³⁵. La endocarditis se puede presentar como un cuadro de abdomen agudo. Algunos pacientes refieren fiebre, tiritona y dolor en hipocondrio izquierdo como consecuencia de un infarto esplénico embólico¹⁴⁸. La embolia esplénica es asintomática en muchos casos, pero si el tamaño del infarto es suficientemente grande puede aparecer clínicamente como un dolor agudo en hipocondrio izquierdo. Ocasionalmente el infarto esplénico puede evolucionar a un absceso esplénico, que suele presentarse en forma de signos de infección persistente

y por tratarse de un proceso supurativo es más fácil de diagnosticar. De forma excepcional, los infartos o abscesos esplénicos pueden progresar a una rotura esplénica, y raramente el abdomen agudo secundario a rotura esplénica puede ser el modo de presentación de una endocarditis. Con frecuencia los infartos y abscesos esplénicos se acompañan de esplenomegalia. En la serie de endocarditis recientemente publicada por Netzer, Zollinger y cols hasta en un 31% de los pacientes se objetivó esplenomegalia ¹⁴⁷.

La aorta abdominal y sus ramas pueden ser el destino de un émbolo séptico y asiento de un aneurisma micótico. El dolor abdominal agudo es la forma de presentación más frecuente de la embolia mesentérica¹⁴⁹. La afectación del tronco celíaco y sus ramas (arteria esplénica y arteria hepática), aunque rara, también puede ocurrir¹⁵⁰. La oclusión de la aorta distal (émbolo en “silla de montar”) se presenta clínicamente como un dolor agudo en ambas extremidades inferiores, pero en algunos casos estos pacientes también refieren dolor abdominal ¹⁵¹.

8.7 Presentación Cardíaca

La presentación cardíaca de la endocarditis infecciosa (aparición de un soplo, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo, pericarditis, miocarditis) es muy frecuente, del 30 al 50% según distintas series^{135, 137, 147}. La presentación clínica cardíaca más importante de la endocarditis es la insuficiencia cardíaca, pues es el factor clínico con mayor impacto en el pronóstico del paciente ^{12, 152}. La insuficiencia cardíaca ocurre con mayor frecuencia en la endocarditis aórtica que en la mitral¹² y se puede desarrollar de forma aguda por dehiscencia protésica, perforación o rotura de un velo valvular, rotura del aparato subvalvular mitral, fístula aortocameral u obstrucción valvular (habitualmente protésica), o de forma subaguda o crónica por regurgitación valvular importante y disfunción ventricular progresiva¹⁵². Otras causas mucho menos frecuentes de insuficiencia cardíaca son el infarto secundario a la embolia coronaria de una vegetación, la compresión coronaria por una complicación perianular de la infección¹⁵³ o una miocarditis.

La presencia de insuficiencia cardíaca es una indicación de cirugía ¹⁵⁴. Los pacientes que en el momento del diagnóstico tienen insuficiencia cardíaca leve y función ventricular conservada pueden progresar a insuficiencia cardíaca grave durante el curso de la enfermedad, muchos de ellos en el primer mes de tratamiento. Cuanto peores sean la situación hemodinámica y la función renal con que el paciente llega al

quirófano, mayor será la mortalidad de la cirugía ¹⁵⁵. Por tanto, demorar la cirugía, con la esperanza de que mejore la situación clínica y hemodinámica del paciente, empeora el pronóstico.

La extensión perianular de la infecciones asocia a insuficiencia cardiaca, necesidad de cirugía y mayor mortalidad ^{152, 156, 157}. La localización aórtica, la existencia de prótesis y la infección por estafilococos son factores de riesgo de extensión perivalvular de la infección. Por tanto, en los pacientes con insuficiencia cardiaca, sobre todo en aquellos con endocarditis protésica aórtica, hay que sospechar la presencia de esta complicación. La aparición de un bloqueo auriculoventricular es un hallazgo poco sensible, pero de un alto valor predictivo positivo de la existencia de extensión perivalvular¹⁵⁷.

La válvula aórtica bicúspide es una de las cardiopatías predisponentes para padecer endocarditis más frecuentes en los países desarrollados. La endocarditis sobre válvula aórtica bicúspide es particularmente propensa a desarrollar insuficiencia cardiaca. En la serie de Lamas y Eykyn¹⁵⁸ el 72% de los 50 pacientes presentó insuficiencia cardiaca y el 30% complicaciones perianulares; el 90% requirió cirugía, de los cuales, todos excepto cuatro fueron intervenidos durante su ingreso, generalmente de urgencia.

Otra complicación cardiaca clásica con que el paciente se puede presentar es la pericarditis secundaria a la extensión de la infección más allá del anillo valvular. En la actualidad, la pericarditis purulenta es excepcional y el derrame pericárdico de estos pacientes es habitualmente secundario a insuficiencia cardiaca, uremia o hipertensión pulmonar¹⁵⁷.

La aparición de un soplo de regurgitación en un enfermo con fiebre prolongada sin foco de infección aparente debe hacernos sospechar la posibilidad de infección endocárdica. Los soplos de regurgitación son mucho más frecuentes en las endocarditis subagudas que en las agudas. La aparición de un soplo se detectó sólo en el 38% de los pacientes de la serie de Lamas y Eykyn¹⁵⁸. En ocasiones se presenta un soplo continuo que indica la probable existencia de una fístula aortocameral como consecuencia de la extensión perianular de la infección. Hogevik y cols, en una serie de 99 episodios de endocarditis¹¹, observaron que el 35% de los pacientes presentaba un soplo que no había variado, el 29% un nuevo soplo, en el 10% el soplo había cambiado y el 24% no tenía soplo al ingreso.

8.8 Presentación Neurológica

Entre el 20% y el 40% de todos los pacientes con endocarditis desarrolla algún tipo de complicación neurológica ^{137, 159, 160}. Las manifestaciones neurológicas son una forma de presentación frecuente de la enfermedad. Se debe sospechar la existencia de una endocarditis en todo paciente con un accidente vascular cerebral, fiebre y una cardiopatía predisponente. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son hemiplejía, afasia, disartria, trastornos de la conducta, confusión, bradipsiquia, ataxia, cefalea localizada, meningismo y crisis comicial. La mayoría de estas alteraciones son secundarias a la embolia de la vegetaciones valvulares. Como consecuencia de la embolia pueden ocurrir complicaciones como son el infarto cerebral, hemorragia intracraneal, aneurismas micóticos, abscesos cerebrales, meningitis o encefalitis.

Las embolias en la endocarditis pueden afectar cualquier lecho arterial; sin embargo, el destino más frecuente es el sistema nervioso central (52 al 65%) ^{152, 161}. Además, la mayoría de estas embolias se alojan en el territorio de la arteria cerebral media asociándose a una alta morbimortalidad. Aunque cualquier microorganismo puede producir estas graves complicaciones, *S. aureus* es el más frecuente ^{159, 162}. La mayoría de las embolias ocurren en el seno de la septicemia, y el inicio del tratamiento antimicrobiano se asocia a una reducción importante de las complicaciones neurológicas, disminuyendo la tasa de fenómenos embólicos de un 13 por 1000 pacientes-día durante la primera semana de tratamiento a menos de 1.2 por 1000 pacientes-día después de las dos primeras semanas ^{12, 161, 163}.

8.9 Presentación Renal

Las manifestaciones renales graves en los pacientes con endocarditis son actualmente poco frecuentes. Sin embargo, son muchos los enfermos que presentan alteraciones en el sedimento de orina en forma de microhematuria, proteinuria o leucocituria. El infarto renal embólico es la lesión renal más frecuente de los pacientes con endocarditis ¹⁶⁴. Ocasionalmente, una vegetación grande puede alojarse en un segmento de arteria renal importante y provocar una necrosis renal isquémica considerable. En estos casos puede existir hematuria macroscópica. Excepcionalmente, un gran émbolo séptico puede ocluir la arteria renal principal y producir un fenómeno de Goldblatt (hematuria y crisis hipertensiva) ¹⁶⁵.

Una de las complicaciones clásicas de la endocarditis y poco frecuentes en la actualidad es la glomerulonefritis. Hace unos años, las endocarditis por gérmenes poco virulentos, en virtud del curso subagudo, favorecían una respuesta importante de anticuerpos, la presencia de títulos elevados de inmunocomplejos circulantes y la producción de glomerulonefritis por inmunocomplejos. En la actualidad, la glomerulonefritis es mucho menos frecuente, aunque como puede cursar sin manifestaciones clínicas, es posible que estemos subestimando la frecuencia real de esta complicación. La duración de la enfermedad no constituye un factor decisivo en la producción de glomerulonefritis; algunos autores han observado signos clínicos de glomerulonefritis en el 40 a 78% de los pacientes con endocarditis por *S. aureus* a pesar de una duración media de la enfermedad clínica de sólo siete a diez días^{166, 167}. Cualquier microorganismo puede estar implicado en la producción de esta complicación de la enfermedad, pero *S. aureus* es particularmente frecuente¹⁶⁸.

Las lesiones glomerulares que se hallan en el curso de la endocarditis pueden ser focales y segmentarias o difusas y globales, y a veces un mismo paciente puede combinar diferentes tipos de lesiones. La forma difusa es, en general, indiferenciable de la glomerulonefritis postinfecciosa (postestreptocócica), pero en algunos casos se han observado las características lesiones de las glomerulonefritis membranoproliferativas¹⁶⁸.

La alteración de la función renal puede ser la forma de presentación de una endocarditis. En la serie de Montseny y cols¹⁶⁹, seis de los diez pacientes con glomerulonefritis y endocarditis tenían hemocultivos negativos.

En muchos casos, el pronóstico de la glomerulonefritis de los pacientes con endocarditis es favorable y las manifestaciones clínicas renales regresan cuando se logra el control de la infección. Sin embargo, en algunos pacientes (edad avanzada, púrpura, creatinina >3 mg/dl, síndrome nefrótico inicial, abundantes semilunas y fibrosis intersticial en la biopsia renal)¹⁶⁹ el deterioro de la función renal es progresivo a pesar del control de la infección. En estos casos, si se descartan otras etiologías que expliquen el deterioro renal, se puede considerar la realización de una biopsia renal y el tratamiento con corticosteroides.

9. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de endocarditis ha sido un reto para los clínicos desde la clásica descripción inicial que realizó William Osler en 1885. En teoría, el diagnóstico de endocarditis debería ser sencillo: un paciente con fiebre, hemocultivos positivos y una vegetación intracardiaca tiene endocarditis infecciosa. Sin embargo, en la práctica, las manifestaciones clínicas son numerosas y en muchos casos inespecíficas, los hemocultivos pueden ser negativos y la ecocardiografía a veces no detecta vegetaciones, lesión característica de la enfermedad; en estos casos, el diagnóstico de certeza puede ser difícil de establecer.

Puesto que en la práctica, el diagnóstico de endocarditis viene determinado por la presencia de diversos hallazgos clínicos y de laboratorio, y no por el resultado de una única prueba definitiva, se han elaborado unos criterios diagnósticos, con el propósito de ayudar al clínico en el diagnóstico, facilitar las investigaciones epidemiológicas y permitir comparaciones válidas en el tratamiento y la evolución de estos pacientes.

9.1 CRITERIOS DE VON REYN

En 1981, Von Reyn y cols¹⁷⁰ definieron unos criterios de endocarditis (criterios Del Beth Israel) (TABLA 8) según una combinación de criterios clínicos (cardiopatía subyacente, soplo de regurgitación y fenómenos vasculares), microbiológicos (bacteriemia) e histológicos. Según estos criterios, los pacientes podían ser agrupados en cuatro categorías: endocarditis definitiva, probable, posible y rechazada. Sin embargo, estos criterios eran muy estrictos, pues para conseguir el diagnóstico definitivo de endocarditis se requería la confirmación histológica, y por tanto subestimaban la verdadera prevalencia de la enfermedad. En cualquier caso, estos criterios fueron muy útiles, especialmente para el diagnóstico de endocarditis sobre válvula nativa en la población general. No obstante, tenían algunos inconvenientes: no habían sido diseñados para el diagnóstico de endocarditis en drogadictos; los toxicómanos con endocarditis tricúspide tienen fiebre, hemocultivos positivos y, en muchos casos, infiltrados pulmonares secundarios a embolias sépticas, pero no suelen presentar cardiopatía subyacente y el soplo de regurgitación tricúspide es difícil de detectar o no existe, por lo que, utilizando los criterios de Von Reyn tan sólo se podría obtener un diagnóstico de endocarditis posible. Estos criterios no consideraban el valor predictivo de endocarditis que tiene el aislamiento de determinados microorganismos y, sobre todo, no incluían criterios ecocardiográficos. Con la llegada de la

ecocardiografía transesofágica, los hallazgos ecocardiográficos se tornaron básicos en el diagnóstico de endocarditis. La sensibilidad y la especificidad de la ecocardiografía transesofágica con sondas monoplaneo, biplano y multiplano para detectar vegetaciones u otras lesiones asociadas a la endocarditis es superior al 90%^{152, 163, 171-173}.

TABLA 8

CRITERIOS DE VON REYN PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS

* DEFINITIVO:

- Evidencia directa de endocarditis por histología de material quirúrgico o de la necropsia, o por detección de microorganismos en una vegetación valvular o en un émbolo periférico.

* PROBABLE:

- Bacteriemia continua (1) más uno de los siguientes:
 - Nuevo soplo de insuficiencia valvular
 - Cardiopatía predisponente (2) y fenómenos vasculares (3)
- Negativos o positivos de forma intermitente (4) más los tres siguientes:
 - Fiebre
 - Nuevo soplo de insuficiencia valvular
 - Fenómenos vasculares

* POSIBLE

- Bacteriemia continua más uno de los siguientes:
 - Cardiopatía predisponente
 - Fenómenos vasculares
- Negativos o positivos de forma intermitente con todos los siguientes:
 - Fiebre
 - Cardiopatía predisponente
 - Fenómenos vasculares
- Sólo en caso de estreptococos viridans: al menos dos hemocultivos positivos sin un origen extracardiaco evidente y fiebre.

* RECHAZADO:

- Endocarditis improbable, generalmente existe diagnóstico alternativo
- Probable endocarditis, tratamiento ATB empírico justificado
- Endocarditis con cultivo negativo diagnosticada clínicamente, pero excluida postmortem

-
- (1) Obtener al menos dos hemocultivos, con dos de dos, tres de tres o al menos el 70% de cuatro o más hemocultivos positivos.
 - (2) Valvulopatía, cardiopatías congénitas o una prótesis cardiaca (marcapasos excluidos)
 - (3) Petequias, hemorragias en astilla, hemorragias conjuntivales, manchas de Roth, nódulos de Osler, lesiones de Janeway, meningitis aséptica, glomerulonefritis y embolias periféricas, coronarias, pulmonares y del sistema nervioso central.
 - (4) Cualquier cifra de hemocultivos positivos que no alcance el criterio de bacteriemia continua.

9.2 CRITERIOS DE DUKE

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, Durack y cols¹⁷⁴, de la Universidad de Duke, propusieron unos nuevos criterios para el diagnóstico de endocarditis incorporando fundamentalmente criterios ecocardiográficos y microbiológicos (TABLAS 9 y 10), que han sido validados prospectivamente en distintos grupos de población (niños, ancianos, ADVP...) y que son los criterios de endocarditis más ampliamente utilizados en la actualidad¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Los criterios de Duke estratifican a los pacientes con sospecha de endocarditis en tres categorías: diagnóstico definitivo, posible (los hallazgos de laboratorio no alcanzan la categoría de definitivo, pero tampoco rechazan el diagnóstico de endocarditis) y rechazado. Según estos criterios, el diagnóstico de endocarditis no sólo se obtiene por la histología sino también a través de unos criterios clínicos bien definidos. Tras valorar la importancia diagnóstica de una serie de hallazgos clínicos y de laboratorio, se les asignó una categoría de mayor a menor. El diagnóstico clínico definitivo se obtiene con dos criterios mayores, uno mayor y tres menores, o cinco menores (TABLAS 9 y 10). Si consideramos como patrón oro de endocarditis el diagnóstico histológico, la sensibilidad obtenida por los criterios de Duke en distintos estudios es superior al 80%. Estos estudios también demuestran que la ecocardiografía es fundamental para identificar casos definitivos desde el punto de vista clínico. La ecocardiografía juega un papel muy importante en el diagnóstico y manejo de la endocarditis infecciosa. Las vegetaciones características, abscesos, la aparición de nuevas dehiscencias protésicas o una nueva regurgitación valvular son potentes identificadores de endocarditis en combinación con otros parámetros clínicos¹⁷⁴. Así, la ecocardiografía transtorácica es un método diagnóstico rápido, no invasivo, y con una especificidad muy alta para la detección de vegetaciones (98%)¹⁷⁹. Sin embargo, su sensibilidad para el diagnóstico global de vegetaciones cardiacas es menor del 60%^{179, 180}. En pacientes en los que la sospecha de endocarditis es alta (ej:portadores de prótesis valvulares), un ecocardiograma negativo, aun siendo un estudio de alta calidad, no excluye su diagnóstico. En estos casos debemos tener en cuenta la alta sensibilidad (de un 76% a un 100%) y especificidad (94%) del estudio transesofágico en la detección tanto de verrugas protésicas valvulares como una posible extensión perivalvular de la infección^{4,152, 173,181}.

Dodds y cols¹⁸² estudiaron 52 casos consecutivos de pacientes clasificados como rechazados según los criterios de Duke. Estos pacientes fueron seguidos clínicamente al menos durante tres meses, y demostraron que el valor predictivo negativo de estos criterios era superior al 98%. En otro estudio¹⁸³, la especificidad de los casos

rechazados fue evaluada en un grupo de 100 pacientes con fiebre de origen desconocido, en los cuales se habían obtenido hemocultivos y se había realizado una ecocardiografía. Tan sólo un paciente se reclasificó como endocarditis definitiva con hemocultivo negativo, lo que demostró una especificidad de los criterios de Duke del 99%.

A pesar de todo, los criterios de Duke tienen algunas deficiencias y han sido objeto de críticas por parte de algunos expertos en esta enfermedad. Un aspecto importante a modificar es la categoría “posible”, pues puede englobar a muchos pacientes que no entran en ninguna de las otras dos categorías, y por tanto es inexacta. También se ha señalado la necesidad de modificar e incluir nuevos criterios menores para aumentar la sensibilidad de estos criterios sin disminuir su especificidad. Así se ha propuesto incluir la velocidad de sedimentación globular elevada, la aparición de acropaquias, esplenomegalia y hematuria microscópica como posible futuros criterios menores ¹⁸⁴. También se ha sugerido la necesidad de incluir datos serológicos específicos para establecer el diagnóstico de endocarditis de forma definitiva en algunos casos de hemocultivos negativos. Tales criterios serológicos se aplicarían en aquellas circunstancias en que el microorganismo etiológico fuera de crecimiento lento, requiriera medios especiales de cultivo, como *Brucella*, o no se cultivara habitualmente en la mayoría de los laboratorios (*Coxiella burnetii*, *Bartonella*...) ¹⁸⁵. Algunos aspectos como el riesgo relativo de endocarditis de algunos pacientes con bacteriemia por *S. aureus* y el valor exacto de la ecocardiografía transesofágica en algunos subgrupos de pacientes con sospecha de endocarditis, son cuestionables ¹⁸⁶. En 2001, Millar y cols propusieron como criterio mayor de endocarditis la positividad del estudio molecular mediante la determinación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar determinados gérmenes etiológicos en endocarditis que cursan con hemocultivos negativos ^{187, 188}.

Como respuesta a estas consideraciones previas y basándose en su experiencia, Li y cols ¹³⁹, apoyados por otros grupos de investigadores entre los que destacan Lamas y Eykyn ¹¹⁹ y Fournier y cols ¹⁸⁵ han propuesto recientemente una modificación de sus criterios previos ¹¹³ (TABLAS 11 y 12). Los cambios efectuados son los siguientes:

- 1) Redefinición de endocarditis posible. Con objeto de aumentar la especificidad de estos criterios sin que disminuya mucho su sensibilidad, se clasifica como endocarditis posible a todo paciente en que concurra un criterio mayor y otro menor, o tres criterios menores. El grupo de la Universidad de Duke comprobó

que de 301 casos de su base de datos clasificados como endocarditis posible, 50 no reunieron los criterios mínimos para ser correctamente catalogados como endocarditis posible según la nueva definición de Li y cols. Se realizó un seguimiento en 45 de estos 50 pacientes; de ellos, 25 no recibieron tratamiento antibiótico o éste tuvo una duración inferior a dos semanas, y 20 fueron tratados de dos a cuatro semanas según el antibiograma del microorganismo aislado. Sólo tres de estos 45 pacientes fueron rehospitalizados con el diagnóstico de endocarditis definitiva.

- 2) Los hallazgos ecocardiográficos considerados como criterio menor han sido eliminados, pues en la práctica apenas se utilizan si se ha realizado una ecocardiografía transesofágica.
- 3) Redefinición de criterios mayores. Se considera un criterio diagnóstico mayor la bacteriemia por *S. aureus*, independientemente de si es o no extrahospitalaria. También se considera criterio mayor un único hemocultivo positivo para *C. burnetii* o una serología positiva para fiebre Q.
- 4) Los nuevos criterios de Duke modifican ligeramente la utilización de la ecocardiografía en el diagnóstico de la endocarditis y aconsejan que la ecocardiografía transesofágica sea la prueba diagnóstica inicial de elección en pacientes portadores de prótesis valvulares, pacientes con sospecha de complicaciones de la endocarditis y en aquellos que reúnan criterios de, al menos, endocarditis posible según los criterios clínicos de Li y cols. En los demás pacientes se aconseja realizar una ecocardiografía transtorácica como prueba diagnóstica inicial.

A continuación se analizan detalladamente los criterios de endocarditis de la Universidad de Duke.

9.2.1 CRITERIOS MAYORES

9.2.1.1 Hemocultivos positivos

Los microorganismos típicos son aquellos que tienen un valor predictivo positivo de endocarditis cuando se aíslan en el hemocultivo, y son los estreptococos del grupo *viridans* y sus variantes nutricionales, *S. bovis*, los bacilos gram negativos del grupo HACEK y *S. aureus*. El aislamiento de alguno de estos microorganismos en al menos dos hemocultivos constituye un criterio mayor de endocarditis infecciosa independientemente de que la bacteriemia sea o no extrahospitalaria.

La bacteriemia continua constituye un criterio diagnóstico mayor de endocarditis infecciosa y se define como dos o más hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, separados al menos por 12 horas, o tres de tres, o la mayoría de cuatro o más hemocultivos positivos para el mismo microorganismo, con al menos una hora de diferencia entre el primero y el último.

Hay que tener en cuenta que los estafilococos coagulasa negativos, y entre ellos el *S. epidermidis*, no se consideran microorganismos típicos, y aunque son la etiología más frecuente en los pacientes con endocarditis sobre válvula protésica, son frecuentes como contaminantes de los hemocultivos. Por ello, la bacteriemia causada por *S. epidermidis* debe ser continua para considerarla un criterio mayor de endocarditis infecciosa.

En los criterios originales de Duke, la serología positiva para fiebre Q fue considerada un criterio microbiológico menor. Fournier y cols estudiaron 20 casos de endocarditis por fiebre Q con confirmación anatomopatológica. Utilizando los criterios originales de Duke, cuatro de los 20 pacientes fueron erróneamente clasificados como endocarditis posible. Sin embargo, cuando se consideró como criterios mayores los resultados de la serología de la fiebre Q o un único hemocultivo positivo para *C. burnetii*, todos los casos fueron correctamente clasificados como definitivos¹⁸⁵. Según este estudio, dichos hallazgos constituyen un criterio mayor de endocarditis.

9.2.1.2 Evidencia de lesión endocárdica

La visualización de la lesión endocárdica mediante ecocardiografía, cuando se combina con la información clínica y existen sospechas de padecer la enfermedad, es fundamental en el diagnóstico de endocarditis. La sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica en la detección de vegetaciones se situaba alrededor del 60% en diversas series publicadas^{152,179,180}. La sensibilidad de la ecocardiografía transesofágica para el diagnóstico de estas lesiones es mayor que la de la ecocardiografía convencional y alcanza aproximadamente el 95%^{4, 152, 181, 189}.

La ecocardiografía transesofágica es superior a la transtorácica, sobre todo en la detección de vegetaciones en pacientes portadores de prótesis valvulares y en el diagnóstico de complicaciones perianulares^{4, 190}. Sin embargo hay que tener en cuenta que su valor predictivo negativo no es del 100%, especialmente en pacientes con prótesis aórticas, y que genera imágenes similares a las de las vegetaciones, con las que es necesario realizar un diagnóstico diferencial.

A todos los pacientes con sospecha de endocarditis se les debe efectuar inicialmente una ecocardiografía transtorácica. Debe realizarse una ecocardiografía transesofágica en las siguientes situaciones: existencia de material protésico intracardiaco, ecocardiografía transtorácica negativa o con deficiente ventana acústica y alta probabilidad de tener la enfermedad, sospecha de complicaciones perianulares y también en algunos pacientes con un curso clínico desfavorable. El estudio transesofágico no es necesario en todos los pacientes, sobre todo si se trata de un enfermo con endocarditis sobre válvula nativa, buena evolución clínica y ecocardiografía transtorácica diagnóstica ¹⁹¹.

Los hallazgos ecocardiográficos que reflejan la existencia de una lesión endocárdica y que, por tanto, se consideran un criterio diagnóstico mayor de endocarditis son:

- 1) Masa intracardiaca con movimiento oscilante situada en las localizaciones típicas de las vegetaciones (velos valvulares, cuerdas, defectos septales, lesiones de chorro, material protésico), cuya existencia no se debe a una razón anatómica alternativa como rotura de cuerdas, trombos, calcio, vegetaciones curadas de episodios previos de endocarditis...
- 2) Abscesos o pseudoaneurismas.
- 3) Aparición de una dehiscencia parcial de una válvula protésica.

Las imágenes ecocardiográficas que sin ser un criterio mayor son compatibles con endocarditis (engrosamiento valvular nodular, lesiones sin el movimiento errático característico de las vegetaciones...) se catalogaron en los criterios iniciales de Duke como criterio diagnóstico menor ¹⁷⁴. En la nueva modificación propuesta, este criterio menor ha sido eliminado ¹³⁹.

9.2.1.3 Insuficiencia valvular de nueva aparición

La detección de un nuevo soplo de insuficiencia valvular refleja la existencia de lesión endocárdica. Para que esto pueda ser considerado como un criterio diagnóstico mayor debe cumplir dos requisitos: A) No basta con la aparición de un soplo, debe ser un soplo de insuficiencia valvular y, además, de nueva aparición. B) Quedan excluidos los cambios de intensidad o de otras características de un soplo que el paciente tuviera previamente.

9.2.2 CRITERIOS MENORES

9.2.2.1 Predisposición

Cardiopatía predisponentes son aquellas que tienen un riesgo alto o intermedio de endocarditis, y básicamente son las prótesis valvulares, los homoinjertos, la endocarditis previa, la mayoría de las cardiopatías congénitas (con excepción de la comunicación interauricular tipo “ostium secundum”), las valvulopatías reumáticas y otras valvulopatías adquiridas, la miocardiopatía hipertrófica y el prolapso mitral audible con el estetoscopio ⁵⁵.

9.2.2.2 Fiebre

Aunque la presencia de fiebre es un dato muy inespecífico, su ausencia tiene un valor predictivo negativo considerable para el diagnóstico de endocarditis. Por tanto, se incluyó la fiebre de al menos 38°C como un criterio menor de endocarditis.

9.2.2.3 Fenómenos vasculares

Ante la sospecha clínica de endocarditis, las embolias arteriales “mayores”, que incluyen a las embolias pulmonares sépticas, reflejan la existencia de una lesión intravascular infecciosa.

Las lesiones necróticas periféricas de la piel, que se ven con frecuencia en la endocarditis por *S. aureus*, se consideran fenómenos vasculares al interpretar que son secundarios a embolias arteriales.

Los aneurismas micóticos, aunque poco frecuentes, son característicos de la endocarditis infecciosa por lo que se han incluido como criterio menor.

Las hemorragias del sistema nervioso central también se consideran un criterio menor. Las hemorragias conjuntivales y las lesiones de Janeway son signos periféricos clásicos de endocarditis infecciosa, y aunque no son patognomónicos de esta enfermedad y su patogénesis es incierta, se han incluido arbitrariamente como criterios diagnósticos menores de endocarditis en este apartado de fenómenos vasculares.

9.2.2.4 Fenómenos inmunitarios

En la actualidad, el aumento de las cifras de factor reumatoide en el seno de una endocarditis es poco frecuente; sin embargo, cuando ocurre se considera un criterio menor. La glomerulonefritis por inmunocomplejos, aunque infrecuente, es una complicación muy grave de la endocarditis, y se incluye también como criterio diagnóstico menor. A pesar de su dudosa patogenia, también se ha incluido en este apartado de fenómenos inmunitarios a los nódulos de Osler y las manchas de Roth.

9.2.2.5 Microbiología

Cuando la bacteriemia no está causada por microorganismos típicos ni es continua tiene un valor predictivo de endocarditis bajo. A pesar todo, estas bacteriemias pueden contribuir al diagnóstico de endocarditis y así, un hemocultivo positivo se puede utilizar como criterio diagnóstico menor. El crecimiento aislado en un hemocultivo de un estafilococo coagulasa negativo u otros microorganismos que no causan habitualmente endocarditis no se considera un criterio diagnóstico menor de la enfermedad. La evidencia serológica de infección activa por microorganismos como *Brucella*, *Chlamidia*, *Legionella* y *Rochalimaea* se incluye también como un criterio diagnóstico menor de endocarditis ¹⁹².

TABLA 9: Criterios de Durack para el diagnóstico de endocarditis ¹⁹²

*** Endocarditis definitiva**

- Criterios patológicos

- Microorganismos demostrados por cultivo o histología en una vegetación valvular, en una vegetación que ha embolizado o en un absceso intracardiaco, o
- Lesiones patológicas: vegetación o absceso intracardiaco confirmado por histología en los que se documenta endocarditis activa.

- Criterios clínicos, utilizando las definiciones de la tabla 10:

- Dos criterios mayores, o
- Un criterio mayor y tres menores, o
- Cinco criterios menores

*** Endocarditis posible**

- Hallazgos consistentes con endocarditis que no alcanzan los criterios de definitiva ni tampoco reúnen los de rechazada

*** Endocarditis rechazada**

- Existencia de un diagnóstico alternativo claro, o resolución de las manifestaciones de endocarditis con tratamiento antibiótico en cuatro días o menos, o
- Ausencia de evidencia patológica de endocarditis en cirugía o en necropsia después de cuatro días o menos de tratamiento antibiótico

TABLA 10: Definiciones utilizadas en los criterios de Durack ¹⁹²

Criterios mayores

- Hemocultivos positivos

- Microorganismos típicos de endocarditis en 2 hemocultivos separados
 - Estreptococos *viridans*, *bovis*
 - Grupo HACEK
 - Enterococos o *S.Aureus* extrahospitalarios sin foco primario, o
- Bacteriemia continua, definida como aislamiento de un germen típico en:
 - Dos o más hemocultivos positivos separados por más de 12 horas, o
 - Tres de tres o la mayoría de cuatro o más hemocultivos positivos con una diferencia de una hora o más entre el primero y el último
- Evidencia de lesión endocárdica
 - Ecocardiograma positivo para endocarditis:
 - Masa intracardiaca oscilante
 - Absceso, o
 - Dehiscencia protésica parcial de nueva aparición, o
- Insuficiencia valvular de nueva aparición (el aumento o cambio de un soplo preexistente no es suficiente)

Criterios menores

- Predisposición: cardiopatía predisponente o ADVP
- Fiebre >38°
- Fenómenos vasculares: embolia arterial mayor, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal o conjuntival, lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, FR+
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos sin cumplir criterio mayor o serología positiva para microorganismo típico de endocarditis
- Ecocardiograma consistente con endocarditis, sin imagen típica de criterio mayor

TABLA 11: Criterios de Duke modificados (modificaciones indicadas en cursiva) ¹⁹²

- Endocarditis definitiva

- Criterios patológicos
 - Microorganismos demostrados por cultivo o examen histológico de una vegetación, en una vegetación que ha embolizado o en un absceso intracardiaco.
 - Lesiones patológicas; vegetación o absceso intracardiaco confirmado por histología en los cuales se documenta endocarditis activa
- Criterios clínicos
 - Dos criterios mayores, o
 - Un criterio mayor y tres menores, o
 - cinco criterios menores

- Endocarditis posible

- *Un criterio mayor y uno menor, o*
- *Tres criterios menores*

- Endocarditis rechazada

- Existencia de un diagnóstico alternativo claro, o
- Resolución de los síntomas de endocarditis en cuatro días o menos de tratamiento antibiótico, o
- Ausencia de evidencia patológica de endocarditis en cirugía o en necropsia después de cuatro días o menos de tratamiento antibiótico
- No reúne criterios de endocarditis posible.

TABLA 12: Definiciones utilizadas para los criterios de Duke modificados

(las modificaciones se indican en cursiva) ¹⁹²

- Criterios mayores

- Hemocultivos positivos
 - Microorganismos típicos de endocarditis en dos hemocultivos:
S.Viridans (1), S.Bovis, grupo HACEK, S.Aureus o enterococos extrahospitalarios en ausencia de un foco primario, o
 - Bacteriemia continua por microorganismos típicos de endocarditis
Dos o más hemocultivos positivos separados por más de 12 h
Tres de tres o la mayoría de cuatro o más hemocultivos positivos con una diferencia de una hora o más entre primero y último
 - *Un único hemocultivo positivo para Coxiella burnetii o un título de anticuerpos Ig G antifase I >1:800*
- Evidencia de lesión endocárdica
 - Ecocardiograma positivo para endocarditis (*se recomienda ecocardiograma transesofágico en pacientes con prótesis valvulares, complicaciones perianulares y en pacientes con criterios de al menos endocarditis posible; en el resto de los pacientes se recomienda ecocardiograma transtorácico como prueba inicial*) definido como:
 - Masa intracardiaca oscilante en velos valvulares, estructuras de soporte valvular, en zonas de impacto de chorros regurgitantes o en el material implantado intracardiaco en ausencia de una alternativa anatómica razonable, o
 - Absceso o dehiscencia protesica parcial de nueva aparición
 - Insuficiencia valvular de nueva aparición (el aumento o cambio de un soplo preexistente no es suficiente)

- Criterios menores

- Predisposición, cardiopatía predisponente o ADVP.
 - Fiebre, temperatura >38°C.
 - Fenómenos vasculares: embolia arterial mayor, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
 - Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide
 - Evidencia microbiológica: Hemocultivos positivos que no llegan a ser un criterio mayor (2) o serología positiva de infección activa por un germen típico de endocarditis
 - *Los criterios ecocardiográficos menores han sido eliminados*
-

(1) Incluye las variantes nutricionales

(2) Los hemocultivos positivos únicos para *Estafilococos coagulasa negativos* o para microorganismos que no causan endocarditis quedan excluidos.

10. DIAGNÓSTICO

10.1 CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Los síntomas y los datos de la exploración física nos orientan hacia la posibilidad de una endocarditis en un paciente con cardiopatía predisponente y nos revelan signos de insuficiencia cardiaca o de cualquier complicación posible. La fiebre, los estigmas periféricos de endocarditis, los fenómenos embólicos y los soplos de reciente aparición son la base de los criterios diagnósticos clínicos, junto con la positividad de los hemocultivos. Además, la exploración física puede aportar numerosos datos sobre la evolución del proceso, repuesta al tratamiento y aparición de nuevas complicaciones, por lo que debe realizarse a diario, incluyendo examen de fondo de ojo, de piel y mucosas.

10.2 ECOCARDIOGRAFÍA

10.2.1 Ecocardiografía y endocarditis derecha

La infección afecta fundamentalmente a la válvula tricúspide, y con mucha menos frecuencia a la pulmonar. Otro grupo importante de endocarditis derechas son las relacionadas con la infección de catéteres intracardiacos derechos (marcapasos, desfibriladores automáticos implantables, catéteres venosos de larga duración, shunts auriculoventriculares, etc...)

10.2.1.1 Endocarditis tricúspide

Este tipo de endocarditis ocurre fundamentalmente en pacientes ADVP. La bacteriemia por *S. aureus* y la embolia pulmonar séptica son dos aspectos muy característicos de esta infección^{39, 41,193}. Cualquiera de los tres velos de la válvula tricúspide se pueden infectar y las vegetaciones suelen ser de gran tamaño (el 80% tienen más de 10 mm)¹⁹⁴. El ecocardiograma transtorácico debe ser la técnica diagnóstica inicial para detectar vegetaciones tricúspides. Un plano particularmente útil es el paraesternal derecho (modificación del paraesternal eje largo con angulación medial), que permite la visualización del tracto de entrada del ventrículo derecho, el velo anterior tricúspide y el velo septal. Inicialmente las vegetaciones se suelen situar en la superficie auricular de la válvula tricúspide. Dada la amplia excursión de los velos valvulares y el gran tamaño y movilidad de estas vegetaciones, no es sorprendente

que con frecuencia se acompañen de embolia pulmonar séptica (76% en alguna serie)¹⁹⁴.

La sensibilidad del ecocardiograma transtorácico en la detección de vegetaciones tricúspides oscila entre el 80 y el 100%, según distintas series^{195, 196}. En algunos casos, sobre todo en la fase más aguda de la enfermedad, el ecocardiograma transtorácico puede ser inicialmente normal, y si lo repetimos unos días más tarde aparecen la vegetaciones. Aunque algunas vegetaciones disminuyen de tamaño con el tratamiento antibiótico y también por fragmentación y embolización pulmonar, muchas no varían durante el curso clínico de la enfermedad y ello no indica una falta de respuesta al tratamiento^{194, 196}.

Aunque en la mayoría de los pacientes el ecocardiograma transesofágico consigue una mejor caracterización morfológica de las vegetaciones, no se ha podido demostrar que sea superior al ecocardiograma transtorácico en el diagnóstico de la endocarditis tricúspide^{191, 197}.

Además de la presencia de vegetaciones, la ecocardiografía nos permite detectar otras posibles complicaciones de la infección valvular tricúspide, como son la rotura de cuerdas o de músculos papilares, abscesos perianulares, perforaciones de válvulas, aneurismas de la válvula tricúspide, obstrucciones al tracto de entrada y salida de ventrículo derecho, obstrucción de la arteria pulmonar o de una de sus ramas por embolia, derrame pericárdico y presencia de regurgitación tricúspide y su repercusión sobre cavidades derechas, vena cava inferior y venas suprahepáticas, y la infección concomitante de otras válvulas, hecho frecuente en ADVP.

10.2.1.2 Endocarditis pulmonar

La endocarditis aislada de la válvula pulmonar es una enfermedad muy poco frecuente. Habitualmente esta infección se encuentra asociada a endocarditis tricúspide en los pacientes ADVP^{193,194}. Las anomalías congénitas de la válvula pulmonar y otras cardiopatías congénitas (ductus, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, doble salida de ventrículo derecho...)¹⁹⁸⁻²⁰², la insuficiencia renal y la hemodiálisis^{203,204}, el trasplante hepático²⁰⁵, el adenocarcinoma de colon²⁰⁶, el aborto séptico y la sepsis puerperal²⁰⁷, y los catéteres en arteria pulmonar²⁰⁸, se han asociado ocasionalmente a esta infección. También se han descrito casos de endocarditis pulmonar con válvulas aparentemente normales y sin otros factores predisponentes.

En estos casos es frecuente que en la presentación clínica predomine un cuadro pulmonar. El microorganismo más frecuentemente aislado es *S. aureus* cuando el enfermo es ADVP, pero existen comunicaciones de casos individuales por otros muchos patógenos (*estreptococos*, *S. epidermidis*, *E.Coli*, *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa*, *klebsiella*, hongos...) ^{198,200,204}.

El cuadro clínico característico de la endocarditis pulmonar incluye fiebre prologada, soplo de regurgitación pulmonar y embolia pulmonar ^{198, 204}. La ecocardiografía transtorácica, mediante los ejes cortos de los planos paraesternal y subcostal puede detectar las vegetaciones valvulares y otras complicaciones de la infección, como son la obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho y la rotura de los velos pulmonares ¹⁹⁹. Los abscesos del anillo pulmonar son excepcionales.

En los últimos años, distintos autores ^{200, 208, 209} han hecho énfasis en la ayuda que supone el ecocardiograma transesofágico para la visualización de vegetaciones pulmonares. Las vegetaciones suelen ser grandes, como es habitual en la endocarditis derecha, y es frecuente que con el tratamiento antibiótico disminuyan de tamaño durante el episodio de endocarditis ²¹⁰.

10.2.1.3 Endocarditis derecha y marcapasos u otros catéteres intracardiacos

Al lesionar el endocardio, los catéteres venosos centrales favorecen la formación de trombos y vegetaciones en las cavidades derechas. En los niños, aunque las cardiopatía congénitas sean todavía el grupo de riesgo más importante para desarrollar endocarditis, un número cada vez mayor de casos son secundarios a la colocación de catéteres venosos centrales ²¹¹. Martino y cols ²¹² han descrito un aumento en la incidencia de endocarditis en los receptores de trasplante de médula ósea con catéteres centrales permanentes. El ecocardiograma transesofágico es muy superior al transtorácico para detectar vegetaciones ancladas a estos catéteres, especialmente si se trata de analizar la vena cava superior. Por ello, en los pacientes con catéteres venosos centrales y bacteriemia de origen desconocido se debe considerar la realización de un ecocardiograma transesofágico con planos longitudinales para descartar una infección del catéter ²¹³.

10.2.2 Ecocardiografía y endocarditis izquierda

La ecocardiografía desempeña un papel fundamental no sólo en el diagnóstico de la enfermedad sino también en su tratamiento y pronóstico. No hay que olvidar, sin embargo, que la ecocardiografía sola no equivale a efectuar “histología ultrasónica” y, por tanto, no puede por sí sola proporcionar un diagnóstico definitivo de endocarditis ni tampoco excluirlo. Sólo la integración de los hallazgos ecocardiográficos en un marco de datos clínicos y microbiológicos hará de la ecocardiografía una técnica útil en la endocarditis.

10.2.2.1 Vegetación

La vegetación es la lesión característica de la endocarditis y está formada por agregación de fibrina, plaquetas, células inflamatorias y microorganismos. Desde el punto de vista ecocardiográfico se define como una masa de aspecto irregular adherida a los velos valvulares, a la superficie endocárdica o al material protésico intracardiaco. Tiene una densidad ecogénica similar a los trombos y un movimiento oscilante característico que, aunque en cierto modo, depende del movimiento de los velos, es mucho más caótico ²¹⁴. Las vegetaciones se implantan típicamente en la línea de coaptación de los velos valvulares, pero pueden estar adheridas a cualquier zona de la válvula. Las leyes de la hidráulica influyen en la patogénesis de la endocarditis²¹⁵, y por ello las vegetaciones se encuentran inicialmente en la superficie valvular de la cámara de baja presión, es decir, en la superficie auricular de las válvulas auriculoventriculares y en la ventricular de las semilunares. Las vegetaciones pueden ser únicas o múltiples y puede haber más de una válvula afectada, ya sea por extensión directa de la infección (continuidad mitroaortica) o porque los microorganismos se hayan instalado en varias válvulas a la vez. Por ello es necesario hacer énfasis en la necesidad de estudiar detalladamente todas las válvulas en cualquier paciente con sospecha de endocarditis. Se deben emplear múltiples planos ecocardiográficos, los ortogonales y otros menos convencionales, pues una vez detectada la vegetación es importante determinar con precisión su forma, tamaño y densidad, su movilidad, la relación con las estructuras vecinas y las posibles complicaciones asociadas.

La sensibilidad de la ecocardiografía transesofágica para detectar vegetaciones aórticas es notablemente mayor que la de la ecocardiografía transtorácica. La proyección de eje corto es especialmente útil para demostrar las comisuras y los

márgenes de las valvas. La proyección de eje largo muestra con claridad el tracto de salida del ventrículo izquierdo, los velos aórticos y la presencia y el grado de regurgitación aórtica. La vegetaciones mitrales se localiza típicamente en la superficie auricular de los velos valvulares y suelen ser de mayor tamaño que las vegetaciones aórticas. En sístole pueden prolapsar a la aurícula izquierda. Tanto los planos paraesternales como los apicales son útiles en la detección de estas vegetaciones y para efectuar el diagnóstico diferencial con otras estructuras. También aquí, la ecocardiografía transesofágica es superior a la convencional en la visualización de las vegetaciones valvulares.

Aunque las cifras varían mucho de unos estudios a otros, en la actualidad la sensibilidad de la ecocardiografía convencional en la detección de vegetaciones valvulares esta alrededor del 70% (TABLA 13), y la de la ecocardiografía transesofágica suele estar por encima del 90%. La mayor sensibilidad de la ecocardiografía transesofágica radica en su mayor capacidad para detectar vegetaciones de pequeño tamaño (menos de 5 mm) y vegetaciones sobre válvula protésica. En la TABLA 13 también se puede observar como, salvo en algún estudio, la sensibilidad de la ecocardiografía no es del 100%, ni siquiera con la transesofágica. Por todo ello, hay que recordar que un estudio ecocardiográfico negativo no descarta una endocarditis.

TABLA 13. Sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica y la ecocardiografía transesofágica en la detección de vegetaciones valvulares

Autor	Nºpacientes	Sensibilidad ETT	Sensibilidad ETE
Daniel ¹⁸⁹	82	40%	94%
Erbel ²¹⁶	96	63%	100%
Mugge ²¹⁷	80	58%	90%
Taams ²¹⁸	33	28%	85%
Shively ¹⁷⁹	62	44%	94%
Pedersen ²¹⁹	24	50%	100%
Birmingham ¹⁷²	61	30%	88%
Daniel ¹⁸¹	33	36%	82%
Roudaut ²²⁰	101	73%	93%
Shapiro ¹⁸⁰	64	60%	85%
Fowler ²²¹	51	29%	94%

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

En el estudio de Sochowski y Chan ²²², el ecocardiograma transesofágico tuvo un valor predictivo negativo que osciló entre el 86% y el 92%. Los resultados falsos negativos tuvieron lugar en pacientes con endocarditis aórtica protésica. Por tanto, si la sospecha clínica es alta y el resultado del ecocardiograma transesofágico es negativo, conviene repetir el estudio unos días después, sobre todo si se trata de un paciente portador de una prótesis aórtica. Según Flaschskampf y Daniel ²²³, un segundo estudio transesofágico negativo tiene un valor predictivo negativo superior al 95%.

10.3 TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS

Uno de los hallazgos más importantes para el diagnóstico de la endocarditis es el aislamiento del germen en los hemocultivos ¹⁷⁰. 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, sin embargo, no siempre que se encuentren varios hemocultivos positivos a un mismo germen estaremos en presencia de una endocarditis (como ocurre en la EISP precoces en las que con frecuencia hay bacteriemias por gram negativos) ²²⁴. Aproximadamente en dos tercios de los casos, todos los hemocultivos son positivos. Cuando existe bacteriemia los dos primeros hemocultivos serán positivos en el 90% de las veces. En el estudio publicado por Werner y cols ²²⁵, se encuentra que en los enfermos con hemocultivos positivos, el 95% de todos los hemocultivos eran positivos. En endocarditis estreptocócicas el primer cultivo fue positivo en el 96% de los casos y uno de los dos primeros hemocultivos fue positivo en el 98% de los casos. Cuando se trataba de otro germen el primer hemocultivo fue positivo en el 86%. Cuando se administran antibióticos en las dos semanas previas, el índice de hemocultivos positivos cae hasta el 64-91% según las distintas series ^{57,78,170}.

La sensibilidad de los hemocultivos para la detección de estreptococos es particularmente susceptible a la antibioterapia previa y a los medios empleados. Sobre la base de estos estudios, se recomienda obtener por lo menos 3 hemocultivos en las primeras 24 horas pudiéndose requerir un mayor número si el sujeto ha estado tomando antibióticos.

El cultivo de sangre arterial no ofrece ventajas sobre la sangre venosa. Se debe inspeccionar la placa diariamente para detectar crecimiento macroscópico y realizar subcultivos 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 subcultivo habrá que sospechar estreptococos con variante nutricional por lo que debemos suplementar el cultivo con L-cisteína o vitamina B6. En algunos casos el germen puede aislarse del material embólico.

La incidencia de endocarditis con hemocultivos negativos varia según diversas series. En cualquier caso, con el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio, si el paciente no ha tomado antibióticos en las dos semanas previas, la incidencia de hemocultivos negativos no debe ser mayor del 5%. Como es ya sabido, la principal causa de hemocultivos negativos es la toma previa de antibióticos. En estos casos se pueden añadir a los medios de cultivo sustancias que inhiban a los antibióticos (penicilinasas), usar medios hipertónicos (para detectar gérmenes con pared celular defectuosa) o procesar la sangre en aparatos que eliminen los antibióticos. Sin embargo, es preferible, si se puede esperar, esperar unos días sin que el enfermo tome antibióticos y repetir los hemocultivos. La técnica de lisis-centrifugación puede ayudar al diagnóstico de estafilococos y hongos, si bien, esta técnica no se aconseja de manera rutinaria. En caso de hemocultivo negativo, el cultivo de médula ósea o de orina rara vez es positivo.

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), *Rickettsias* 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 inmunofluorescencia, 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 ¹⁰⁵.

En el caso de endocarditis micóticas podemos determinar anticuerpos antimicóticos precipitantes y aglutinantes si bien, están mal estandarizadas. Para el diagnóstico de

Aspergillus podemos detectar antígenos por RIA. En caso de embolias arteriales, debemos realizar embolectomía y cultivo del material extraído.

Una técnica desarrollada en los últimos años es la determinación de anticuerpos antiácido teicoico del ribitol. Los ácidos teicoicos son los principales constituyentes de la pared celular de los estafilococos y están formados por polímeros de ribitol (en el *S. aureus*) o glicerol (en el *S. epidermidis*) y cadenas de D-Alanina y N-Acetilglucosamina. Las técnicas para su determinación son diversas si bien la más específica es la contraelectroforesis, aunque el índice de falsos positivos llega al 10% (algunos estreptococos y otros gérmenes también tienen N-Acetilglucosamina). De todas formas esta prueba solo se utiliza como confirmatoria de las sospechas diagnósticas ²²⁶.

10.4 ELECTROCARDIOGRAMA

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

10.5 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax puede mostrar aumento del tamaño de la silueta cardíaca, así como el estado de la vasculatura pulmonar. En casos de EISP, podemos visualizar el anillo radioopaco de la prótesis. El cabeceo excesivo de la prótesis visible por radioescopia o con radiografía realizadas con tiempo de exposición prolongado es un signo importante de disfunción protésica ²²⁷.

10.6 OTRAS TÉCNICAS RADIOLÓGICAS

La tomografía computarizada (TAC) debe realizarse cuando se sospechan problemas o complicaciones específicos en distintos territorios del organismo.

Para el diagnóstico de aneurismas micóticos las arteriografías selectivas en la zona sospechosa son el método de elección.

En cuanto a la resonancia nuclear magnética, su uso en la actualidad en la endocarditis se limita al diagnóstico de las complicaciones de la enfermedad y al estudio morfológico y de función ventricular.

10.7 RADIOISÓTOPOS

La gammagrafía con Galio⁶⁷ es útil para detectar abscesos metastásicos, pero es mucho menos sensible en el propio corazón, dando más de un 40% de falsos negativos²²⁸. En los casos en que se produce captación del isótopo, la positividad es difusa y no diferencia las válvulas o zonas afectadas ya que el Galio se une a los polimorfonucleares que se encuentran en las zonas de inflamación. El uso de leucocitos marcados con Indio¹¹¹ ha dado resultados esperanzadores en modelos experimentales, pero no tanto en clínica humana^{229, 230}. También se han ensayado el uso de anticuerpos antibacterianos marcados con Tecnecio, sin embargo en la actualidad deben considerarse en su conjunto como técnicas en investigación. Se han usado leucocitos marcados con Tecnecio 99 HMPAO mostrando imágenes anormales compatibles con abscesos miocárdicos, infartos de miocardio e infartos esplénicos.

La ventriculografía isotópica y la detección de cortocircuitos mediante isótopos puede informar sobre las repercusiones y posibles complicaciones de la endocarditis.

10.8 CATETERISMO CARDIACO

El valor de la información obtenida con un cateterismo en pacientes con endocarditis debe sopesarse frente al riesgo de someter a estos pacientes a un procedimiento invasor. La detección de verrugas como defectos de llenado no es fiable en la cardioangiografía, pero sí pueden obtenerse datos importantes de las posibles complicaciones de la endocarditis, como pueden ser aneurismas micóticos aórticos, rotura de aneurismas de senos de Valsalva y roturas de tabique. Por otra parte nos aportará información precisa de la situación hemodinámica (función ventricular y grado de regurgitación) del paciente, sobre todo en casos de EISP. Con la coronariografía detectaremos enfermedad coronaria asociada, la cual podría alterar el pronóstico y el abordaje quirúrgico.

La principal complicación del cateterismo es producir una embolia por rotura de las vegetaciones, aunque el riesgo es escaso²³¹.

11. TRATAMIENTO MÉDICO EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

11.1 Diagnóstico y estudios microbiológicos

Conocer el microorganismo causal de la endocarditis infecciosa es de capital importancia, ya que sólo con esta información se podrá escoger el tratamiento idóneo. El desconocimiento del agente causal se ha asociado en algunas series con un mal pronóstico¹¹².

Se debe determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI). En algunos microorganismos. Es conveniente probar la sensibilidad a varios antimicrobianos por si existen o se desarrollan resistencias o reacciones alérgicas.

El estudio del poder bactericida del suero se reservará para pacientes inmunodeprimidos, microorganismos multirresistentes o cuando no existan tratamientos bien establecidos. La realización de un test de sinergia es imprescindible en caso de tratarse en un enterococo, y puede ser preciso en las mismas situaciones en que se recomienda determinar el poder bactericida del suero.

Las concentraciones de antimicrobianos deben medirse periódicamente durante el curso de la endocarditis. Estos pacientes muestran con frecuencia fluctuaciones en la función renal, y una dosis que fue adecuada al inicio del tratamiento puede requerir un ajuste posterior. La determinación de las concentraciones de antibióticos se debe realizar para prevenir la toxicidad y para mantener las concentraciones eficaces. Cuando la gentamicina se utiliza en dosis fraccionadas, cada 8 horas, en el tratamiento de la endocarditis por cocos gram positivos, la concentración necesaria en el pico para producir sinergia es de 3 mg/l²³². Las concentraciones de vancomicina²³³ se deben mantener entre 10 y 15 mg/l en el valle, la teicoplanina²³⁴ debe alcanzar picos > 20 mg/l y la estreptomina²³⁵ valores de 20 mg/l en el pico. En la práctica, la edad de muchos de los pacientes y las alteraciones de la función renal hacen que la dosis de vancomicina requerida al inicio disminuya a lo largo del tratamiento.

11.2 Pautas de tratamiento

Las pautas terapéuticas deben respetarse y no debemos modificar la duración del tratamiento, su forma de administración ni el antibiótico elegido porque el paciente haya mostrado mejoría. Esta mejoría no debe interpretarse como una justificación para acortar el tratamiento o para sustituir la pauta intravenosa por otra oral cuya eficacia no haya sido demostrada en la endocarditis. Si surgen reacciones de hipersensibilidad se debe intentar controlar los síntomas, siempre que éstas no sean anafilácticas, antes que cambiar a un tratamiento de segunda línea. Si se realizan cambios deben ser a pautas alternativas recomendadas, y si estas no existen se puede plantear utilizar aquellos antibióticos que hallan demostrado su eficacia, tanto en el modelo animal experimental de endocarditis como en el tratamiento de infecciones graves en personas. La otra alternativa es recurrir a la desensibilización.

11.3 Tratamiento antimicrobiano

11.3.1 Principios generales

Los estudios en modelos animales han permitido establecer varias premisas básicas²³⁶⁻²³⁹:

- 1) Es esencial que los antibióticos sean bactericidas. El reconocimiento de que las células fagocíticas son escasas en la vegetación madura hace que la endocarditis se comporte como una enfermedad sobre un huésped inmunodeprimido, por lo que es preciso que los antibióticos sean bactericidas y que este efecto persista durante un largo periodo de tiempo.
- 2) Los antibióticos deben ser administrados de forma parenteral y con un intervalo adecuado para obtener concentraciones terapéuticas. En las infecciones graves la cinética del efecto bactericida y la duración del efecto postantibiótico (supresión del crecimiento bacteriano tras la eliminación o inactivación del antibiótico) determinan la eficacia del antibiótico, así como la dosis y el intervalo de administración, al menos cuando se usan en monoterapia. Así, los fármacos con una cinética lenta (efecto dependiente del tiempo) y sin efecto postantibiótico, como muchos betalactámicos, deben administrarse a intervalos cortos para mantener las concentraciones inhibitorias a lo largo de todo el intervalo de dosis. Por el contrario, los antibióticos con una cinética rápida de mortalidad (dependiente de concentración) y con efecto postantibiótico sobre algunos microorganismos, como los aminoglucósidos y las fluorquinolonas, pueden ser administrados a intervalos más largos.

- 3) El tratamiento debe ser prolongado. Los microorganismos se eliminan mucho más lentamente in vivo que in vitro. El elevado título en que se encuentran las bacterias en la vegetación hace que disminuya su actividad metabólica, lo que puede ser, en parte, la causa de la reducida sensibilidad de los microorganismos in vivo a muchos antibióticos, especialmente a los betalactámicos, que expresan mejor su acción bactericida cuando los microorganismos se están dividiendo rápidamente. Esto explicaría las recaídas si los tratamientos son cortos.
- 4) En algunas situaciones deben utilizarse asociaciones sinérgicas. Varios estudios con estafilococos, estreptococos y enterococos han demostrado que la asociación de un betalactámico y un aminoglucósido, si es sinérgica in vitro, por medio de curvas de mortalidad, esterilizará más rápidamente las vegetaciones que el betalactámico solo.

Existen además otros aspectos que pueden influir en el tratamiento de la endocarditis:

- A) La difusión de los antibióticos en las vegetaciones. El grupo de Carbon y Cremieux²³⁷⁻²³⁹ ha encontrado tres patrones de difusión del antibiótico en las vegetaciones cardiacas: 1) concentración en la periferia, pero ausencia de penetración en el centro de la vegetación, como ocurre con la teicoplanina; 2) difusión progresiva en la vegetación, pero con un gradiente persistente de concentración entre la periferia y el core, comprobado con la ceftriaxona y en menos grado con la penicilina; 3) difusión homogénea a través de toda la vegetación, que se ha observado con tobramicina, pefloxacino, temafloxacino, esparfloxacino y daptomicina. El valor predictivo para la eficacia del tratamiento antibiótico es todavía desconocido.
- B) La formación de la biocapa, constituida por una población de bacterias que crece en una superficie enclaustrada en una matriz de exopolisacaridos. La biocapa protege a los microorganismos de los mecanismos defensivos del huésped. Las endocarditis asociadas a catéteres intravasculares (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *C. albicans*), sobre válvula nativa (grupo *viridans*) y sobre válvula protésica (*S. aureus* y *epidermidis*) están causadas por biocapas. Los antibióticos penetran y funcionan mal dentro de la biocapa, aunque algunos como las fluorquinolonas, pueden hacerlo mejor.

11.3.2 Tratamiento empírico

En aquellos pacientes con *endocarditis aguda de curso fulminante*, el tratamiento antimicrobiano empírico debe iniciarse de forma inmediata tras la extracción de sangre para hemocultivos. El régimen terapéutico debe incluir una combinación de antibióticos eficaces frente a estreptococo sensible a penicilina, el enterococo y el estafilococo productor de penicilinas. Una asociación eficaz en los pacientes con válvula nativa es la de penicilina G o ampicilina más cloxacilina más gentamicina. En pacientes con infección de *curso subagudo* se debe comenzar el tratamiento antibiótico empírico tras la toma de sangre para las dos tandas de hemocultivos, y sin esperar al resultado de éstos cuando el paciente presente alguna complicación (embolia, insuficiencia cardíaca, extensión perianular...) o vegetaciones mayores de 10 mm. Está indicada una asociación que cubra el enterococo y el estreptococo sensible a penicilina, que incluirá penicilina G o ampicilina más gentamicina. Si el paciente es alérgico a betalactámicos se puede utilizar, en ambas situaciones, vancomicina más gentamicina (TABLA 14).

Forma clínica y etología	Tratamiento elección	Tratamiento alternativo
Endocarditis izda aguda: <ul style="list-style-type: none"> - <i>S.aureus</i> - <i>S. pyogenes</i> - <i>S pneumoniae</i> - Enterococos - Otros estreptococos - Gramnegativos 	-Cloxacilina 2g/4h iv + -Ampicilina 2g/4h iv + -Gentamicina 1 mg/kg/8h iv	-Vancomicina 1gr/12h iv + -Gentamicina 1mg/kg/8h iv
Endocarditis izda subaguda: <ul style="list-style-type: none"> - <i>S.viridans</i> - <i>S.bovis</i> - Enterococos - <i>S.epidermidis</i> - HACEK 	-Penicilina G sódica 2-4 MU cada 4h iv o Ampicilina 2g/4h iv + -Gentamicina 1 mg/kg/8h iv	-Vancomicina 1g/12h iv + -Gentamicina 1 mg/kg/8h iv
Endocarditis derecha del ADVP: <ul style="list-style-type: none"> - <i>S.aureus</i> 	-Cloxacilina 2g/4h iv + -Gentamicina 1 mg/kg/8h iv	-Vancomicina 1 g/12 h iv + -Gentamicina 1 mg/kg/8h iv

TABLA 14: Tratamiento empírico para El sobre válvula nativa (adaptado ref 240)

11.3.3 Tratamiento antibiótico específico

Una vez aislado el microorganismo causal y conocida su sensibilidad antibiótica, puede ser necesario modificar el tratamiento empírico inicial para escoger el antibiótico más adecuado. A continuación se especifican las pautas de tratamiento según el microorganismo causal.

11.3.3.1 Estreptococos

Los estreptococos causantes de endocarditis infecciosa incluyen los del grupo *viridans*, los neumococos y los piógenos de los grupos A, B, C y G. Actualmente se considera a *S. bovis* dentro del grupo *viridans*²⁴¹.

11.3.3.1.1 Estreptococos del grupo viridans

El tratamiento varía según los valores de CMI de la penicilina:

- Estreptococos sensibles a penicilina (CMI < 0.1 mg/l): existen diferentes opciones, todas ellas con una elevada tasa de curación, por lo que la elección de una u otra depende de las ventajas o inconvenientes que aportan. Las pautas con betalactámicos, sea con penicilina a dosis de 12 a 18 millones U/24 horas divididas en seis dosis²⁴² o bien con ceftriaxona a razón de 2 g/24 horas durante cuatro semanas, evitan la toxicidad renal, auditiva y vestibular de los aminoglucósidos, a la que son especialmente susceptibles los pacientes 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^{243, 244}. La adición de estreptomina o gentamicina a la penicilina ejerce un efecto sinérgico, tanto in vitro como in vivo, en el modelo animal de endocarditis. Hace ya más de una década que se puso de manifiesto en algunas cepas²⁴² la resistencia de alto grado a la estreptomina (CMI > 2000 mg/l), y más recientemente, en los años 1990, se observó frente a la gentamicina²⁴⁵, por lo que es obligado realizar un cribado para detectar resistencias de alto grado a dichos antibióticos.

La vancomicina durante cuatro semanas se considera el tratamiento de elección en los pacientes con hipersensibilidad de tipo inmediato a los betalactámicos. En caso de alergia a la vancomicina se puede utilizar la teicoplanina. Aunque existe menor experiencia con este antibiótico, los resultados obtenidos en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica son generalmente buenos, tanto en monoterapia como en asociación con aminoglucósidos ²⁴⁶.

- Estreptococos con CMI de penicilina >0.1 mg/l y <0.5 mg/l: el tratamiento recomendado es de cuatro semanas con penicilina o ceftriaxona más dos semanas con gentamicina. Este tratamiento también está recomendado en la extensión perianular, cuando la duración de la enfermedad es superior a tres meses, en pacientes que han recaído y en algunos que han recibido profilaxis para la fiebre reumática ²⁴⁷. En pacientes alérgicos las recomendaciones son similares a las referidas en el epígrafe anterior.
- Estreptococos con CMI de penicilina >0.5 mg/l y <2 mg/l: en esta situación la curación es más difícil y debe tratarse con las mismas pautas que la endocarditis infecciosa por enterococos.
- Estreptococos con CMI de penicilina >4 mg/l: en la pasada década comenzaron a comunicarse, con una creciente frecuencia, infecciones graves por estreptococos del grupo *viridans* resistentes a penicilina, fundamentalmente en pacientes neutropénicos con cánceres hematológicos ^{245,248,249}. La administración previa de betalactámicos es un factor de riesgo para su aparición. El tratamiento idóneo para estas cepas no está bien definido. De los casos comunicados, sólo cuatro tuvieron una CMI de penicilina >2 mg/l, y de éstos dos presentaban una CMI >4 mg/l. En los dos primeros se utilizaron pautas de betalactámicos más aminoglucósido, en uno de ellos precedida de vancomicina. La duración de los dos fue de dos semanas, y los dos se curaron. En los casos con CMI >4 mg/l se utilizó en uno vancomicina sola durante cuatro semanas, con éxito, y en el otro vancomicina más gentamicina, falleciendo el paciente. También se han comunicado casos resistentes a la ceftriaxona ²⁵⁰.

11.3.3.1.2 Estreptococo pyogenes (Grupo A) y grupos B, C y G

Estos estreptococos son una causa poco común de endocarditis. La más frecuente actualmente es la producida por *S. agalactiae*, que pertenece al Grupo B ²⁵¹. Son generalmente más resistentes a la penicilina que los del Grupo A. En el grupo A la

pauta recomendada consiste en penicilina G (12-18 millones U/día) o cefazolina o ceftriaxona²⁵². En el resto la pauta de elección es penicilina o ampicilina o una cefalosporina durante al menos cuatro semanas, asociada a gentamicina las dos primeras semanas²⁵³. En caso de alergia a los betalactámicos se recurrirá a vancomicina.

11.3.3.1.3 *Streptococo pneumoniae*

Hoy día *S. pneumoniae* causa endocarditis con poca frecuencia, pero su tratamiento se ve complicado por aparición de resistencias. En dos estudios recientes de endocarditis^{94, 254} el 16% a 50% de los neumococos presentaban alguna resistencia a la penicilina, aunque son raros los casos en que ésta alcanzó un alto nivel⁹⁴. El tratamiento de los microorganismos sensibles es similar al de los estreptococos del grupo *viridans*. Si presenta una resistencia intermedia (CMI entre 0.1 y 1 mg/l) se utilizarán dosis altas de penicilina (24 millones U/día) o cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxima (12 g/día) o ceftriaxona (4g/día). Si la resistencia es alta (CMI>2 mg/l) no hay recomendaciones definitivas, aunque los casos publicados en la literatura curaron con regímenes que incluían generalmente vancomicina más betalactámicos asociados o no a aminoglucósidos, vancomicina más rifampicina o vancomicina en monoterapia. El imipenem puede ser también una opción terapéutica en estos casos. Si existen focos metastásicos del sistema nervioso central, hecho común en este tipo de endocarditis, sería recomendable asociar rifampicina al tratamiento cuando se utilice vancomicina, dada su desfavorable penetración en el líquido cefalorraquídeo²⁵⁵.

11.3.3.2 Enterococos

Los enterococos son cocos gram positivos que forman parte de la flora intestinal humana. *E. faecalis* y *E. faecium* son los agentes que con más frecuencia causan endocarditis²⁵⁶. Son relativamente resistentes a la penicilina (CMI media de 2 mg/l para *E. faecalis* y de 16-32 mg/l para *E. faecium*) y a la vancomicina. Los agentes más eficaces frente a los enterococos son, en orden decreciente: amoxicilina, ampicilina, imipenem, mezlocilina, penicilina G y vancomicina.

Los enterococos son resistentes a todas las cefalosporinas. El grado de resistencia a los aminoglucósidos es variable. No obstante, la combinación de penicilina, ampicilina o vancomicina con ciertos aminoglucósidos ejerce un efecto bactericida sinérgico²⁵⁷.

El tratamiento de elección consiste en penicilina o ampicilina asociada a gentamicina. En caso de alergia se utiliza vancomicina más gentamicina. Existe menos experiencia con la teicoplanina, aunque los resultados comunicados han sido buenos²⁵⁸. La duración del tratamiento debe ser de cuatro semanas para la endocarditis sobre válvula nativa, prolongándose a seis semanas cuando los síntomas duran más de tres meses o si afecta a una válvula protésica.

El grupo sueco de estudio de la endocarditis ha comunicado²⁵⁹ los datos de un registro nacional prospectivo realizado entre 1995 y 1999 que incluye 93 episodios de endocarditis enterocócica, de los cuales curó el 81% y un 48% lo hicieron con 14 o menos días de tratamiento aminoglucósido. Este estudio muestra que en algunos episodios de endocarditis enterocócica la duración del tratamiento aminoglucósido podría acortarse a dos o tres semanas, pero la población que podría beneficiarse de esta pauta no está bien definida.

11.3.3.2.1 Enterococos con resistencia de alto grado a aminoglucósidos

En España la tasa de resistencia de alto nivel a la gentamicina y a la estreptomina está entre el 10% a 40% y el 30% a 80%, respectivamente²⁶⁰. Puesto que la resistencia de alto grado a gentamicina y a estreptomina está codificada por genes diferentes, se debe investigar la sensibilidad a la estreptomina cuando haya resistencia a la gentamicina. Si existe resistencia de alto grado a ambas, la adición de otro aminoglucósido no será eficaz, ya que la enzima bifuncional (2´fosfotransferasa-6´acetiltransferasa) conferirá resistencia al resto de aminoglucósidos.

El tratamiento prolongado (8-12 semanas) con altas dosis de penicilina curará aproximadamente la mitad de los casos. Anteriormente, en aquellos que recaían se recomendaba el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, basándose en estudios in vitro e in vivo en el modelo animal de endocarditis, que mostraban sinergismo utilizando ceftriaxona o cefotaxima más ampicilina a altas dosis, se puso en marcha un estudio utilizando ceftriaxona (2g/12 horas) más ampicilina (2g/4 horas), cuyos resultados preliminares han mostrado una alta tasa de curación²⁶¹. Esta asociación podría llegar a sustituir a la convencional, particularmente en los ancianos, por su menor toxicidad renal y ótica.

11.3.3.2.2 Enterococos resistentes a penicilina

Esta resistencia se produce por un incremento en su resistencia intrínseca habitual a la penicilina o por la producción de betalactamasas. La primera es común, mientras que la última es rara. El tratamiento de elección para las cepas con alto grado de resistencia intrínseca a las penicilinas (CMI>16 mg/l) es la vancomicina, mientras que para las cepas productoras de betalactamasas es ampicilina-sulbactam, imipenem o vancomicina más un aminoglucósido.

11.3.3.2.3 Enterococos resistentes a glucopeptidos (CMI de vancomicina >4 mg/l)

Existen cuatro fenotipos diferentes asociados con la resistencia adquirida a glucopeptidos. El VanA confiere resistencia tanto a la vancomicina como a teicoplanina, mientras que el VanB y VanE mantienen la sensibilidad a la teicoplanina. En España la incidencia de enterococos resistentes a los glucopeptidos es baja²⁶². Su asociación con aminoglucósidos no ejerce efecto sinérgico. Existe casos publicados en la literatura de endocarditis por *E.faecium* tratados con éxito con linezolid o con quinupristina-dalfopristina, y también con la asociación de doxiciclina más rifampicina.

TABLA 15.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS ENDOCARDITIS POR ESTREPTOCOCOS Y ENTEROCOCOS. (Adaptado Refs 5 y 240)

Microorganismo	Válvula Nativa		Válvula Protésica
	Tratamiento	Comentarios	Tratamiento
<i>S. viridans</i> sensible a penicilina, <i>S. bovis</i> y otros estreptococos con CMI < 0.1 mg/l	Penicilina G sódica 2-3 MU/4h iv o ceftriaxona 2g/24 h iv o im durante 4 sem*	En algunos casos se puede usar un régimen de 2 semanas de penicilina (o ceftriaxona)+gentamicina 1 mg/k/8 h iv, pero no en pacientes con complicaciones perianulares, focos metastásicos o EISP	Penicilina G sódica 2-3 MU/4h iv, 6 sem +gentamicina 1mg/k/8h, 2 sem*.
Estreptococos con sensibilidad intermedia a penicilina (CMI entre 0.1 y 0.5 mg/l)	Penicilina G sódica 3 MU/4h iv, 4 sem +gentamicina 1 mg/k/8h iv, 2 sem*.		Penicilina G sódica 3 MU/4h iv, 6 sem +gentamicina 1 mg/k/8h iv, 4 sem*
Estreptococos con CMI de penicilina > 0.5 mg/l y Enterococos	Penicilina G sódica 3-5 MU/4h iv (o ampicilina 2g/4 h iv) +gentamicina 1 mg/k/8h iv, 2-4 sem	La pauta de 6 semanas se recomienda en pacientes con síntomas de más de tres meses de evolución, complicaciones perianulares y otras complicaciones.	Penicilina G sódica 3-5 MU/4h iv (o ampicilina 2 g/4h iv) +gentamicina 1 mg/k/8h iv, 6 sem

*Vancomicina 15 mg/k/12 h iv en caso de alergia a betalactámicos (dosis total < 2 g).

11.3.3.3 Estafilococos

S. aureus y los estafilococos coagulasa negativos son agentes causales frecuentes de endocarditis, tanto sobre válvula nativa como protésica. Los estafilococos coagulasa negativos afectan con más frecuencia a las válvulas protésicas que a las nativas. La especie que más a menudo causa endocarditis es *S. epidermidis*, especialmente cuando afecta a una válvula protésica o a un marcapasos²⁶³. *S. aureus* causa infección tanto sobre válvula nativa como sobre prótesis, y ésta asociada a una alta mortalidad, excepto cuando afecta a la válvula tricúspide en drogadictos por vía parenteral²⁴². El tratamiento varía según la válvula afectada y la existencia o no de material protésico. Las diferentes pautas se especifican a continuación (TABLA 16)

11.3.3.3.1 Endocarditis sobre válvula nativa

La gran mayoría de la endocarditis por estafilococos están producidas por estafilococos productores de betalactamasas, y por tanto altamente resistentes a la penicilina G, siendo el antibiótico de elección una penicilina resistente a penicilinasas, como la cloxacilina (CMI < 2 mg/l para *S. aureus* y < 0.5 mg/l para estafilococos coagulasa negativos)^{242,254,263,264}. Su asociación con gentamicina es capaz de acelerar la lisis bacteriana en los modelos animales de endocarditis. Aquellos pacientes que se encuentren infectados por una cepa sensible a la penicilina (CMI < 0.1 mg/l) deben recibir penicilina G sódica a dosis de al menos 18 millones de unidades al día, con o sin un curso breve de amnoglucósidos. Los pacientes alérgicos a penicilina, pero sin reacciones anafilácticas, pueden recibir tratamiento con una cefalosporina de primera generación, y si existe anafilaxia, con vancomicina. Varios estudios in vitro e in vivo sugieren que esta última es menos eficaz como agente antiestafilocócico que la cloxacilina, la nafcilina y la oxacilina²⁶⁵. Por ello, la vancomicina no es el tratamiento de elección en los pacientes infectados por *S. aureus* sensible a cloxacilina. Aunque la mayoría de los estafilococos son altamente sensibles a rifampicina, y la respuesta inicial en los modelos animales es muy buena, cuando se usa sólo rápidamente se desarrolla resistencia. El efecto in vivo de la rifampicina en asociación con oxacilina, vancomicina o aminoglucósidos es altamente variable. No se recomienda de forma habitual, pero se puede añadir cuando no hay respuesta al tratamiento convencional y el paciente está séptico.

Cuando haya resistencia a la meticilina (CMI de oxacilina > 4 mg/l) la vancomicina es el tratamiento de elección. Estas cepas son siempre resistentes a las cefalosporinas y al

imipenem. En caso de alergia o intolerancia a vancomicina, la teicoplanina es el tratamiento de elección, pero ésta debe ser considerada sólo como tratamiento de tercera línea, ya que se han descrito tanto cepas de *S. aureus* como de estafilococos coagulasa negativos con sensibilidad disminuida a este antibiótico en mayor proporción que a la vancomicina. La respuesta clínica es pobre, debido al menor poder antiestafilocócico de los glucopéptidos, siendo altas las tasas de fracaso terapéutico y recidiva²⁶⁶. Los pacientes con endocarditis izquierda por *S. aureus* resistente a metilicina tratados con vancomicina pueden permanecer bacteriémicos durante siete a nueve días. Fortún y cols²⁶⁷ han observado una tasa elevada de fracaso terapéutico, y en similar medida (30% a 40%), con vancomicina (500 mg/6h) o teicoplanina (12 mg/24h) asociadas a gentamicina (1.5 mg/k/8h). El papel de la gentamicina y la rifampicina es el mismo que en los estafilococos sensibles a metilicina. La resistencia a los aminoglucósidos es común. Por todo ello, resulta necesario encontrar un tratamiento que mejore los resultados subóptimos de las actuales recomendaciones. En el modelo animal se ha mostrado eficaz la asociación de fosfomicina e imipenem²⁵⁴. El linezolid²⁶⁸, tanto en el modelo animal como en los ensayos clínicos con infecciones de otras localizaciones causadas por *S. aureus* resistente a metilicina, parece tener una eficacia similar.

Desde los años 1980 se han detectado resistencias a los glucopéptidos en los estafilococos coagulasa negativos. A finales de la década de 1990 aparecieron cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos, a la vancomicina y posteriormente a la teicoplanina (CMI de vancomicina >8 mg/l). En España no se han encontrado hasta ahora este tipo de aislamientos, aunque sí cepas con resistencia heterogénea a la vancomicina y cepas de estafilococos coagulasa negativos resistentes a teicoplanina. Estos casos presentan un alto índice de fracaso terapéutico. No existen actualmente recomendaciones para estos microorganismos.

11.3.3.3.2 Endocarditis derecha sobre válvula nativa en pacientes ADVP

La naturaleza menos agresiva de esta localización, y su respuesta más rápida a los antibióticos en el modelo animal han estimulado el desarrollo de regímenes más cortos de tratamiento. Existen numerosos estudios que permiten perfilar cual es el paciente que puede ser tratado con una pauta de dos semanas a base de una penicilina resistente a las penicilinasas con la posible adición de un aminoglucósido^{232,267,269}. Los candidatos son aquellos que responden clínica y bacteriológicamente dentro de las 96 horas de iniciar el tratamiento, no tienen afectación hemodinámica ni complicaciones

embólicas sistémicas, ni infección metastásica tanto al inicio como al finalizar las dos semanas de tratamiento, excepto los émbolos sépticos pulmonares que se desarrollan durante la primera semana de tratamiento²³². No se recomienda en los pacientes cuyas vegetaciones son mayores de 2 cm, en los que existen dudas sobre su afectación izquierda ni en los infectados por el VIH con inmunodepresión importante. Cuando el paciente es alérgico a la penicilina el tratamiento debe hacerse con vancomicina durante cuatro semanas. En dos estudios^{270,271}, la asociación de ciprofloxacino (750 mg/día) y rifampicina por vía oral (300-450 mg/12 horas), en uno de ellos precedido por la formulación intravenosa durante la primera semana, produjo en pacientes ingresados tasas similares de curación que las pautas clásicas. No obstante, esta combinación debe ser enjuiciada con precaución por el desarrollo de resistencias de *S. aureus* a las quinolonas y a la rifampicina. El tratamiento con imipenem durante dos semanas también ha logrado tasas de curación en este grupo de pacientes.

11.3.3.3 Endocarditis sobre válvula protésica

La mayoría de las endocarditis protésicas que ocurren en el año siguiente a la cirugía están causadas por *S. epidermidis* resistentes a la meticilina (CMI de oxacilina <0.5 mg/l). El tratamiento de elección es vancomicina y rifampicina durante seis semanas, asociado a gentamicina las dos primeras. Solo en caso de alergia a vancomicina se podrá sustituir ésta por teicoplanina. Si *S. epidermidis* es resistente a la gentamicina no debe utilizarse otro aminoglucósido, ya que no resultará eficaz. Cuando hay resistencia a los aminoglucósidos, estos pueden ser sustituidos por una fluorquinolona, ya que en el modelo animal su asociación con rifampicina resulta sinérgica y evita el desarrollo de resistencia a la rifampicina²⁶³. Sin embargo, en el caso de resistencia a la rifampicina, la fluorquinolona no produce efecto sinérgico con la vancomicina ni con los aminoglucósidos. Si los estafilococos coagulasa negativos son sensibles a la meticilina el tratamiento de elección es cloxacilina más rifampicina durante seis semanas, asociado a gentamicina durante las dos primeras. Cuando aparezca un estafilococo coagulasa negativo sensible a la meticilina en el primer años tras la cirugía es recomendable repetir los estudios micrrobiológicos, e incluso descartar infecciones por varias poblaciones de estos estafilococos antes de sustituir la vancomicina por cloxacilina.

Cuando la endocarditis está causada por *S. aureus* el tratamiento de elección es cloxacilina más rifampicina durante seis semanas, asociado a gentamicina durante las

dos primeras. La rifampicina ha demostrado tener un papel único en la esterilización de los objetos extraños infectados por *S. aureus*²⁷². En los pacientes alérgicos a la penicilina, las cefalosporinas de primera generación o la vancomicina, si hay alergia de tipo inmediato a betalactámicos, pueden sustituir a la cloxacilina.

TABLA 16

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS ENDOCARDITIS POR ESTAFILOCOCOS

(adaptado ref 240)

Microorganismo	Válvula nativa		Válvula protésica	
	Tratamiento	Comentarios	Tratamiento	Comentarios
Estafilococo sensible a meticilina	Cloxacilina 2g/4h iv, 4-6 sem±gentamicina 1mg/kg/8h iv en los 3-5 primeros días.	En los excepcionales casos de estafilococo sensible a penicilina se puede emplear penicilina G sódica en lugar de cloxacilina	Cloxacilina 2g/4h iv+rifampicina 300 mg/8h vo,6 sem+gentamicina 1mg/kg/8h iv,2 sem	Si el curso es subagudo se puede esperar a iniciar rifampicina hasta tener la seguridad de que se administra con otros 2 agentes antiestafilocócicos eficaces
Estafilococo resistente a meticilina	Vancomicina 15 mg/kg/12h iv,4-6 sem±gentamicina 1mg/kg/8h iv en los 3-5 primeros días		Vancomicina 15 mg/kg/12h iv+rifampicina 300 mg/8h vo, 6 sem+gentamicina 1 mg/kg/8h, 2 sem	Si el estafilococo es resistente a gentamicina se puede escoger un tercer fármaco según antibiograma
Endocarditis derecha estafilocócica sobre válvula nativa en pacientes determinados	Cloxacilina 2g/4h iv±gentamicina 1 mg/kg/8h iv, 2 sem.	Se excluyen de esta pauta corta pacientes con complicaciones severas, fiebre>7 días, VIH+,vegetaciones>2cm		

11.3.3.4 Otras bacterias

En las endocarditis causadas por bacilos gram negativos se recomienda la administración de penicilina o mejor, de cefalosporinas de tercera generación más un aminoglucósido. Para el caso de *Pseudomonas aeruginosa* el tratamiento médico puede ser satisfactorio, si bien con frecuencia requieren reemplazo valvular. Se recomienda tobramicina más penicilina de amplio espectro (ticarcilina o piperacilina).

La mayoría de bacilos anaerobios son sensibles a la penicilina salvo *B. fragilis*; para es último parece útil el metronidazol.

Los neumococos y gonococos suelen responder bien a penicilina. Para las endocarditis gonocócicas se prefiere la ceftriaxona.

11.3.3.5 Hongos

Los mejores resultados obtenidos en casos de endocarditis fúngicas son con la combinación de tratamiento médico y quirúrgico. Los pacientes con infección de la válvula nativa por un hongo poco virulento sin compromiso hemodinámico ni infección sistémica puede tratarse con anfotericina B sólo. De todos modos, la supervivencia global es del 25%. Desde hace tiempo se sabe que la cirugía asociada a anfotericina es la primera alternativa de tratamiento. Recientemente se ha encontrado resistencia de algunos tipos de *Cándida* (*C. parapsilosis*) a la anfotericina. La anfotericina no penetra bien en la vegetación por lo que se recomiendan dosis altas (0.5-1 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis acumulativa total de 2.5-3 gr). No existen datos en la actualidad del uso de fluconazol en la endocarditis.

11.3.3.6 Fiebre Q

La doxiciclina (200 mg/día) es el antibiótico recomendado si bien las recaídas son frecuentes, pudiéndose aislar el germen incluso tras tratamientos de varios años de duración. La asociación de rifampicina parece ser efectiva. En la actualidad se están ensayando la cloroquina asociada a doxiciclina. También parecen útiles las fluorquinolonas. No hay consenso en cuanto a la duración del tratamiento, en cualquier caso se recomienda un mínimo de tres años. Si a los tres años el nivel de Ig G contra antígenos de fase I está por debajo de 400 y los niveles de Ig A son indetectables se puede suspender el tratamiento. Se suele requerir reemplazo valvular cuando hay

repercusiones hemodinámicas recomendándose tratamiento antibiótico con tres semanas de antelación previo a la intervención¹⁰⁵. De todas formas, la mayoría recomienda el reemplazo valvular para la curación.

11.3.3.7 Clamidas

Sobre la base de una experiencia limitada parece lógico combinar el reemplazo valvular con un tratamiento a base de tetraciclinas durante al menos 3 meses.

11.3.3.8 Endocarditis con hemocultivo negativo

La elección del antibiótico depende de los datos clínicos; en los casos subagudos se recomienda penicilina más gentamicina; en caso de lesiones cutáneas se recomienda añadir cloxacilina mientras que en las formas de inicio agudo se recomienda cloxacilina y gentamicina.

11.3.4 Anticoagulación

El tratamiento anticoagulante no previene las embolias en los pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa, y puede aumentar el riesgo de hemorragia cerebral²⁷⁴. En los pacientes con válvula protésica mecánica, o en aquellos con válvula nativa que tiene indicaciones imprescindibles de anticoagulación, se debe continuar el tratamiento anticoagulante. Es preferible mantener al paciente en tratamiento con heparina mientras esté inestable, y al menos en la primera semana de tratamiento antibiótico, ya que el riesgo de embolia sistémica decrece de forma importante después de ésta¹⁶³. Si se utiliza heparina sódica, el valor del tiempo de tromboplastina parcial se mantendrá entre 1.5 y 2 veces del control. Si se continúa con anticoagulación oral, el INR deberá mantenerse según el tipo de prótesis y su localización, pero siempre en el rango recomendable más bajo. Si se desarrolla un accidente vascular cerebral hemorrágico se debe suspender y revertir a una coagulación normal. En caso de accidente vascular cerebral isquémico con infarto de pequeña extensión, se mantendrá al paciente anticoagulado con heparina y se repetirá la tomografía axial computarizada transcurridos dos a cuatro días. Si el infarto muestra un aumento de tamaño o aparece deterioro clínico se suspende la anticoagulación durante 48-72 horas. Si el accidente isquémico es extenso se retira la anticoagulación desde el inicio. Es importante considerar los riesgos que tiene el paciente si se suspende la anticoagulación, para así individualizar las decisiones. Por ejemplo, una

prótesis aórtica metálica, sin otros factores añadidos, tiene mucho menos riesgo de tromboembolia si se retira la anticoagulación durante un periodo corto de tiempo que una prótesis mitral ²⁷⁵.

12. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Antes de la utilización de los antibióticos prácticamente todos los pacientes con endocarditis infecciosa fallecían ante la imposibilidad de controlar la infección. Una vez entraron a formar parte del arsenal terapéutico, disminuyó drásticamente la mortalidad de la endocarditis. A pesar de ello, muchos pacientes seguían falleciendo por insuficiencia cardíaca causada por una destrucción valvular. La asociación de antibióticos y cirugía en la fase activa de la enfermedad ha reducido aún más la mortalidad. Desde entonces las cifras de mortalidad en las distintas series se mantienen estables. Queda por investigar si la cirugía en fases tempranas es el siguiente paso contra esta enfermedad.

Es muy complicado llevar a cabo estudios controlados que tengan en cuenta todas las posibles variables en la endocarditis. Esta enfermedad puede mostrarse de tantas formas diferentes que no hay dos pacientes iguales, y la decisión de operar a un paciente debe tomarse siempre en función de las características de cada caso. Para complicar más esta situación, la decisión debe valorar la experiencia del equipo quirúrgico, ya que se trata de una cirugía muy compleja sobre un campo infectado que es un verdadero desafío para el cirujano más experimentado.

12.1 Indicaciones de cirugía en la endocarditis activa

12.1.1 Insuficiencia Cardíaca

La mortalidad de los pacientes con endocarditis activa e insuficiencia cardíaca que reciben exclusivamente tratamiento médico es superior al 50%. Se ha demostrado una reducción del 56% al 11% si tales pacientes son operados²⁷⁶. En un metaanálisis reciente de los resultados en 723 pacientes se demostró una mortalidad del 60% en los pacientes con insuficiencia cardíaca que no fueron operados, y del 29% en los que recibieron tratamiento quirúrgico²⁷⁷.

En una revisión de 125 casos²⁷⁸ se observó que el 90% de los pacientes que fallecieron tenían insuficiencia cardíaca, y que el 50% de los que desarrollaron insuficiencia cardíaca fallecieron. La insuficiencia cardíaca, por tanto, es un signo ominoso. Aunque esto es aceptado por la mayoría de los autores para la insuficiencia cardíaca grave o moderada, no parece tan claro en el caso de la insuficiencia cardíaca leve que se controla adecuadamente con dosis medias de diuréticos. Un estudio

sugiere que el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca es sombrío y no depende del grado de la insuficiencia²⁷⁹.

A pesar de estos resultados, no se dispone de suficiente información sobre la actitud que debe tomarse en los casos de insuficiencia cardíaca en que los síntomas estén controlados mediante medicación. Parece razonable esperar con la esperanza de que pueda completarse el ciclo antibiótico y operar sobre un campo estéril. Sin embargo, existe un argumento de peso en contra de la actitud expectante, y es que a pesar de que la insuficiencia cardíaca pueda controlarse temporalmente con medicación, tiende a ser progresiva y empeorar el estado hemodinámico y la función renal del paciente.

La afectación aórtica produce insuficiencia cardíaca con mayor frecuencia y gravedad que cuando la válvula afectada es la mitral. La regurgitación aórtica aguda es peor tolerada que la regurgitación mitral aguda, debido a que el ventrículo izquierdo puede distenderse menos que la aurícula izquierda y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo sube rápidamente en el primer caso.

12.1.2 Persistencia de la infección

Se considera que la infección no ha sido controlada cuando se demuestra bacteriemia siete días después de haber comenzado un tratamiento antibiótico correcto^{276,277,280}. Un estudio con 54 pacientes sugiere que la mortalidad en pacientes no operados aumenta drásticamente cuando la bacteriemia persiste más de siete a diez días²⁸⁰. Parece razonable pensar que si la infección no ha sido controlada en siete días, el tratamiento no es adecuado o hay algún foco adonde no llega el antibiótico.

En este momento debe hacerse énfasis en que la persistencia de la fiebre no es sinónimo de persistencia de la infección intracardiaca. Otras causas de fiebre que deben excluirse son la fiebre por fármacos, las infecciones nosocomiales, la infección de las vías venosas, los aneurismas micóticos y la infección extracardiaca. En esta última deben considerarse los abscesos esplénicos, renales y pélvicos, la osteomielitis, la infección de los discos vertebrales y el infarto séptico pulmonar.

A pesar de que una ley no escrita prohíbe la cirugía sobre un campo infectado, la persistencia de la infección cardíaca es indicación de cirugía urgente. Se ha demostrado una disminución evidente de la mortalidad cuando estos pacientes reciben un tratamiento combinado médico y quirúrgico^{276,280}.

De nuevo, algunos prefieren una espera que favorezca una mejoría clínica y que esterilice el campo quirúrgico. En contra hay, al menos, tres razones de peso: 1) la mortalidad en los pacientes con tratamiento médico sube del 13% al 90% si la bacteriemia persiste más de siete a diez días ²⁸⁰, 2) el riesgo de infección del material protésico suturado en zonas de infección activa es bajo ²⁷⁶ y 3) se han obtenido cultivos positivos en la mitad de las prótesis que han sufrido un proceso infeccioso a pesar de haber recibido un tratamiento antibiótico correcto y prolongado.

12.1.3 Microorganismo causal

La endocarditis fúngica no responde habitualmente al tratamiento antibiótico. A pesar de que la mortalidad es más alta que en las endocarditis de otra etiología, la cirugía mejora las posibilidades de supervivencia. Por tanto, el tratamiento de elección en la endocarditis por hongos debe incluir antibióticos y cirugía ⁹⁵.

La endocarditis por hongos es la única en que la indicación de cirugía se basa exclusivamente en la etiología de la infección. Hay otros microorganismos que por ser muy destructivos, como el *S. aureus*, o por ser difíciles de eliminar mediante el tratamiento antibiótico, como los bacilos gram negativos, deben inclinar la balanza a favor del tratamiento quirúrgico.

La endocarditis por *S. aureus* merece un comentario especial en este apartado. Cuando afecta a pacientes no ADVP, la endocarditis es generalmente izquierda. Se ha reconocido a este patógeno como predictor de muerte ²⁸¹ y su capacidad para destruir tejidos y provocar complicaciones cardíacas y sistémicas, fundamentalmente en el sistema nervioso central. Cuando asienta sobre una prótesis, la mortalidad es superior al 40% ²⁸², pero también se ha observado una disminución de la mortalidad mediante el tratamiento quirúrgico. Por tanto, en pacientes con endocarditis por *S. aureus* no se debe esperar siete días para controlar la infección. Las indicaciones de cirugía podrían ser: 1) insuficiencia cardíaca de cualquier grado, aunque se controle con medicación, 2) persistencia de la infección transcurridos tres días de tratamiento antibiótico correcto y 3) "shock" séptico.

12.1.4 Complicaciones perianulares

La mortalidad tras la cirugía en pacientes con abscesos perivalvulares se sitúa entre el 16% y el 28%. Con tratamiento médico, la mortalidad varía entre el 40% y el 80%. Los abscesos están formados por material purulento rodeado de una capa fibrosa que dificulta el acceso de los antibióticos a la infección. Todo ello ha llevado a aconsejar la cirugía ante la existencia de abscesos ^{283, 284}.

Los pseudoaneurismas son habitualmente cavidades estériles comunicadas con la luz vascular. El hallazgo ecocardiográfico de un pseudoaneurisma no es indicación de cirugía, aunque debe hacerse un seguimiento estrecho de estos pacientes. Si se comprobara un aumento de tamaño, el paciente debería ser operado para evitar la rotura, que podría ser fatal ²⁸⁵.

12.1.5 Embolia cerebral

La incidencia de embolia cerebral se sitúa entre el 17% y el 42%²⁸⁶. Se ha demostrado que esta complicación se produce antes de iniciar el tratamiento antibiótico correcto o en los primeros días después de iniciado. Parece claro que la mejor forma de evitar embolias es comenzar el tratamiento antibiótico correcto lo antes posible. Si aún así el paciente sufre una embolia cerebral, se sugiere una actitud conservadora, ya que la recurrencia es poco frecuente y la probabilidad de tener una segunda embolia disminuye con el tiempo si el paciente recibe un tratamiento antibiótico adecuado. El problema surge cuando, a pesar de todo, el paciente sufre un segundo accidente embólico. En esta situación hay que considerar otro factor importante, que es la presencia de vegetaciones en el ecocardiograma y su tamaño. En un metaanálisis con 688 pacientes ²⁸⁷ se observó una incidencia de embolia del 37% en los pacientes con vegetaciones, frente al 10% en aquellos cuyo ecocardiograma no demostró la presencia de vegetaciones. Lo mismo ocurre cuando nos referimos al tamaño de la vegetación, siendo la incidencia de embolias mayor en los paciente con vegetaciones de mayor tamaño.

Clásicamente se ha retrasado la cirugía en los pacientes que tenían un accidente isquémico ante la posibilidad de que se convirtiera en hemorrágico debido a la anticoagulación administrada durante la circulación extracorpórea. En el caso de que el paciente tenga un infarto hemorrágico, los beneficios de la cirugía deben ser valorados frente a la posibilidad de que el paciente tenga una extensión de la lesión

cerebral. Si se está obligado a operar en esta situación, convendría esperar hasta confirmar una mejoría de los síntomas y la estabilización del tamaño del infarto. Si la hemorragia es pequeña y se descarta la presencia de múltiples aneurismas micóticos, podría procederse al recambio valvular.

2.1.6 Alteraciones de la conducción

Las alteraciones de la conducción aparecen en el 10% de los pacientes con endocarditis y se asocia con más frecuencia a la endocarditis aórtica y a la presencia de complicaciones perianulares. No hay acuerdo sobre la indicación de cirugía en los pacientes que desarrollan alteraciones de la conducción durante la infección. Algunos autores aconsejan la cirugía, mientras que otros consideran que el tratamiento antibiótico es suficiente ^{157, 288}.

2.1.7 Recaida

La recaída se define como la infección por el mismo microorganismo en los seis meses posteriores al primer episodio, aunque es rara después del segundo mes. La tasa de recaídas se sitúa entre el 1.1 y el 3.3%, y podría ser más frecuente en casos de endocarditis sobre prótesis. No hay estudios comparativos entre el tratamiento médico y el combinado médico-quirúrgico. En general, se recomienda recambio valvular cuando el patógeno es agresivo, como *S. aureus*, o resistente a múltiples antibióticos, como algunos bacilos gram negativos, y se aconseja intentar el tratamiento antibiótico si el microorganismo es muy sensible a los antibióticos. A partir de la tercera recaída se considera que el tratamiento médico aislado no va a tener éxito ²⁸⁹.

12.2 Momento de la cirugía

12.2.1 En caso de insuficiencia valvular

Se trata de una situación muy frecuente, para la cual está perfectamente indicada la cirugía. La aparición de un edema pulmonar de difícil tratamiento médico constituye sin duda una indicación de cirugía inminente en el curso de una endocarditis infecciosa. Ahora bien, la existencia de una gran fuga aórtica o mitral, aunque bien tolerada desde el punto de vista clínico, debe asimismo llevarnos a programar la cirugía cuando no haya factores de riesgo (edad, estado respiratorio). En posición mitral, será posible una plastia en la mayoría de los casos si la cirugía se realiza pronto, tras algunos días

de antibioterapia. En posición aórtica, la utilización de homoinjertos ha permitido eliminar el problema de reinfección precoz que presentaban las prótesis valvulares.

La cirugía permite evitar por completo las complicaciones evolutivas de la endocarditis, en particular neurológicas. La existencia de una gran insuficiencia valvular llevará necesariamente a una intervención reparadora: ¿por qué esperar y exponer al paciente a complicaciones embólicas?. La cirugía precoz durante la endocarditis proporciona resultados similares a la cirugía valvular en frío (mortalidad operatoria del 4%).

12.2.2 En ausencia de insuficiencia valvular

La indicación quirúrgica clásicamente planteada en caso de embolia de un territorio “mayor”, o de diversas embolias en un territorio “menor”, debe adelantarse hoy a una etapa anterior basándose en la evaluación ecocardiográfica del riesgo de embolia. Parece lógico no esperar a que aparezcan complicaciones embólicas que puedan dejar secuelas definitivas o que amenacen el pronóstico vital. La presencia de vegetaciones voluminosas, pediculadas y desarrolladas a expensas de un segmento móvil de la válvula (cerca del borde libre de las valvas) debe llevarnos a considerar una intervención quirúrgica rápida, sobre todo en posición mitral^{290, 291}.

Con los nuevos tratamientos antibióticos, la persistencia de fiebre y de hemocultivos positivos es una situación excepcional y no constituye por si misma una indicación quirúrgica. Por otro lado, un estado de “shock” séptico persistente pese al tratamiento adecuado representa siempre un signo de endocarditis evolucionada. La cirugía no suele permitir la restauración del estado hemodinámico. La mortalidad en estas circunstancias es muy elevada.

La presencia de microorganismos virulentos (estafilococos, hongos) es, sin embargo, un factor que apoya una intervención precoz, debido al carácter rápidamente progresivo de este tipo de infección.

Por último, el diagnóstico de endocarditis sobre prótesis debe llevarnos a programar una intervención rápida.

12.3 Técnica operatoria

Conviene efectuar, en primer lugar, una ablación completa de los tejidos infectados. Así pues, las porciones de la válvula afectadas por los abscesos valvulares o recubiertas de vegetaciones deben ser totalmente escindidas con objeto de conseguir una esterilización perfecta de la válvula. En función de la extensión de la resección necesaria, la técnica quirúrgica se orientará hacia una plastia (para la válvula mitral) o hacia una sustitución valvular.

12.3.1 Plastia

La plastia sólo es factible en posición mitral. Cuando hay rotura de las cuerdas que conectan con la valva posterior, se efectúa una resección cuadrangular de la zona. Las roturas de las cuerdas de la valva anterior se tratan mediante su transposición.

Las perforaciones valvulares requieren siempre, en su fase aguda, un desbridamiento importante, pues sobrevienen en el seno de un absceso, y se cierran con la ayuda de un parche de pericardio autólogo.

Durante mucho tiempo, la colocación de un anillo protésico durante la fase aguda de la endocarditis ha sido motivo de controversia. Si la endocarditis aparece sobre una válvula nativa normal, el anillo mitral no suele estar dilatado. No obstante, la anuloplastia confiere una mayor fiabilidad a la plastia, pues refuerza las suturas efectuadas en la valva posterior y aumenta la superficie de coaptación entre las valvas.

Cuando las lesiones se extienden aproximadamente a un tercio de la válvula, y afectan a la vez a las valvas y las cuerdas, una plastia convencional no es técnicamente factible. En estas condiciones, después de la fase de desbridamiento, es posible considerar la reconstrucción de la válvula con la ayuda de un segmento de homoinjerto mitral. La utilización de homoinjerto parcial es particularmente útil en las endocarditis, pues las lesiones suelen predominar en las regiones comisurales y las valvas adyacentes, que dependen de un mismo pilar mitral. La sustitución selectiva de una porción de la válvula por un homoinjerto parcial con sus cuerdas y su pilar principal permite realizar una cirugía reconstructiva cuando las lesiones afectan hasta a la mitad del aparato mitral.

12.3.2 Sustitución valvular

Cuando la válvula en su conjunto está afectada por la endocarditis, debe efectuarse una sustitución valvular. A la hora de elegir el recambio valvular se tendrá en cuenta la edad del paciente y las posibilidades de anticoagulación. No existe un argumento formal para utilizar una prótesis mecánica en vez de una bioprótesis. En los dos casos existe un riesgo de endocarditis recurrente y de desinserción que llevaría a repetidas intervenciones ^{46, 292}.

La utilización de un homoinjerto reduce de manera considerable el riesgo de infección recidivante precoz, que es máximo durante el primer año. Los homoinjertos constituyen un recambio valvular resistente a la infección y su indicación de elección es la endocarditis infecciosa²⁹³. En posición aórtica suele sustituirse el conjunto de la raíz aórtica, y las arterias coronarias son reimplantadas sobre el homoinjerto. Esta técnica permite el tratamiento fácil de los abscesos anulares, excluyendo por completo las cavidades infectadas.

13. PRONÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis es una enfermedad muy compleja en la cual es difícil establecer un pronóstico general. El análisis de las diferentes series publicadas dan unas cifras de mortalidad en torno al 20%, pero todas suelen incluir formas de endocarditis con evoluciones clínicas y pronósticos muy diversos ^{8,11,294}.

13.1 Pronóstico de la endocarditis infecciosa en fase aguda

En cada caso de endocarditis el curso clínico viene marcado por la asociación de uno o varios marcadores pronósticos presentes en el momento del diagnóstico. El análisis de estos marcadores puede ser útil para establecer, ya en el momento del diagnóstico, un pronóstico concreto, lo cual es de indudable ayuda a la hora de elegir con precocidad el enfoque terapéutico médico o médico-quirúrgico más apropiado para cada paciente.

13.1.1 Pronóstico dependiente de las características del paciente

- Edad: La endocarditis infecciosa es una enfermedad que afecta cada vez más a personas de edad avanzada. Esta tendencia probablemente obedece a varias causas: el envejecimiento general de la población, el cambio en las formas de valvulopatía que pueden infectarse (concretamente la disminución de la valvulopatía reumática y por el contrario el aumento de las infecciones en valvulopatías degenerativas o en pacientes sin evidencia previa de lesión valvular), la proporción cada vez mayor de personas de edad avanzada portadores de prótesis valvular, y la cada vez mayor instrumentación médica a que son sometidos estos pacientes. La mayoría de las series de la literatura demuestran que la mortalidad de la endocarditis es superior en los pacientes de edad avanzada ¹¹⁴. Los microorganismos causantes de la enfermedad son algo diferentes en pacientes de edad avanzada, aumentando proporcionalmente el número de infecciones enterocócicas ²⁹⁵. Sin embargo, probablemente el motivo fundamental de la mayor morbimortalidad en relación a la edad se debe a varias causas, como son la frecuente coexistencia de otras enfermedades, la mayor facilidad para presentar problemas relacionados con la administración de antibióticos y la mayor mortalidad quirúrgica si se plantea la necesidad de recambio valvular en la fase aguda de la infección.

- Localización de la infección: En la endocarditis sobre válvula nativa, la infección de la tricúspide se asocia a un mejor pronóstico. Esta forma de infección es la que suele afectar a pacientes ADVP, teniendo una evolución sensiblemente menos complicada que las formas de infección sobre las válvulas izquierdas. Recientemente se han conocido formas de endocarditis derechas que afectan a la válvula tricúspide o al endocardio mural derecho en pacientes con infecciones en sistemas de marcapasos. Estas formas de infección tienen por lo general una buena evolución, pero obligan a la exéresis de todo el sistema de marcapasos para evitar recidivas²⁹⁶. En las endocarditis sobre válvula nativa del corazón izquierdo, la endocarditis de la válvula aórtica tienen peor pronóstico que la que afecta a la válvula mitral. La endocarditis aórtica se asocia a una mayor necesidad de tratamiento quirúrgico. Por último, es bien conocido que en los pacientes con prótesis valvulares el pronóstico es especialmente grave. Las formas de endocarditis sobre prótesis precoz son las que conllevan cifras de mortalidad más alarmantes, cercanas al 50%⁶. Este hecho se debe a que las infecciones en estos pacientes se producen por patógenos especialmente agresivos, como los estafilococos y gram negativos. Las formas de endocarditis protésica tardía tienen una mejor evolución, pues en muchas ocasiones las infecciones están producidas, al igual que en las formas sobre válvula nativa, por estreptococos, con lo que la posibilidad de curación sin precisar nueva cirugía es mayor^{35, 297}.
- Enfermedades asociadas: La evolución de la endocarditis es especialmente grave cuando aparece en el contexto de otras enfermedades. Así, es conocida la extremada gravedad de las endocarditis que aparecen en pacientes con insuficiencia renal crónica o con hepatopatías crónicas. En estos casos, la posibilidad de tratamiento quirúrgico muchas veces no existe, ya que el riesgo de intervención es excesivo.

13.1.2 Factores ecocardiográficos

- Vegetaciones: La presencia de vegetaciones se ha relacionado con un peor pronóstico de la endocarditis. Si bien la asociación entre vegetaciones y mortalidad o necesidad de cirugía no parece establecida, las vegetaciones se han relacionado con la tasa de embolias. La mayoría de los estudios que utilizan ecocardiografía transesofágica sugieren que las vegetaciones de más de 10 mm de diámetro se asocian a riesgo de embolias. La localización en la valva anterior mitral y la motilidad de las vegetaciones también confieren un

mayor riesgo de embolias, así como el crecimiento de las vegetaciones durante la evolución de la enfermedad ²¹⁷.

- Abscesos y extensión perivalvular de la infección: La extensión de la infección más allá del anillo valvular es un factor predictor de la insuficiencia cardíaca y de mortalidad. En las endocarditis sobre válvula nativa los abscesos son frecuentes, sobre todo en infecciones de la válvula aórtica, cerca del septo membranoso, y ocasionando como posible complicación bloqueos de conducción. La infección perianular, sin embargo, es especialmente frecuente en la endocarditis protésicas, dando lugar a dehiscencias. Además, los abscesos pueden progresar y originar trayectos fistulosos que pueden poner en comunicación distintas cavidades cardíacas y ser causa de brusco deterioro hemodinámico ⁴.
- Gravedad de la lesión valvular y estado de la función ventricular: El ecocardiograma doppler permite establecer el grado de la lesión valvular. En la mayoría de las ocasiones existirá una lesión regurgitante, aunque ocasionalmente podemos observar lesiones obstructivas producidas por vegetaciones de gran tamaño. Con la ecocardiografía también podemos valorar la repercusión hemodinámica de las lesiones mediante el análisis de los diámetros ventriculares, la motilidad y la función ventriculares, y el estado de la presión pulmonar.

13.1.3 Factores microbiológicos

- Microorganismo causal: La virulencia del agente causal de la endocarditis es un factor determinante del pronóstico de la enfermedad. Así, las endocarditis por estafilococos, neumococo o pseudomonas son muy agresivas, con graves destrucciones valvulares y cuadros sépticos que obligan a plantear la necesidad de tratamiento quirúrgico en prácticamente todos los casos ²⁸². Por el contrario, las endocarditis por estreptococos del grupo *viridans* suelen ser muy sensibles a la antibioterapia y fáciles de tratar y curar con tratamiento médico. La endocarditis enterocócicas tienen una peor evolución, con una mortalidad de alrededor del 15%. Las endocarditis fúngicas constituyen un grupo afortunadamente poco numeroso, pero extraordinariamente grave. Por último, las endocarditis que requieren diagnóstico serológico (*Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Legionella*, *Clamidia*, *Bartonella*) suelen tener evoluciones tórpidas y lentas, se diagnostican tardíamente y no se dispone de antibióticos

bactericidas, por lo que en muchas ocasiones requieren recambio valvular para su definitiva curación ^{105,129,133}.

13.2 Pronóstico a largo plazo

Diversos estudios sobre el pronóstico a largo plazo de pacientes supervivientes a un episodio de endocarditis señalan que la supervivencia a los diez años es cercana al 80% ²⁹⁸. Los principales problemas de los pacientes son la necesidad de recambio valvular como consecuencia del daño valvular producido o agravado por el proceso infeccioso. Así, en el estudio del Hospital Valle de Hebrón²⁹⁹ el 47% de los supervivientes a una endocarditis infecciosa precisaron recambio valvular en los dos años siguientes, mayoritariamente aquellos que sufrieron endocarditis aórticas que habían dejado como secuela regurgitaciones importantes.

Las embolias tardías son una rareza, probablemente porque las vegetaciones evolucionan disminuyendo de tamaño y fibrosándose. Por último, no hay que olvidar que los pacientes que sobreviven a una endocarditis tienen más probabilidades que el resto de los cardiopatas de presentar un nuevo episodio de la infección. Así, la cifra de recurrencias se cifra entre el 4% ó 5% y el 12 % en un estudio reciente, y por ello es imprescindible extremar las medidas de profilaxis en los pacientes que ya han sufrido un episodio de la enfermedad ²⁹⁹.

OBJETIVOS

Tras lo expuesto anteriormente podemos deducir que la endocarditis infecciosa es una enfermedad de mal pronóstico, con unas tasas de mortalidad global nada despreciables. En la última década se han producido algunos avances que podrían cambiar este pronóstico, como mejoras en los métodos diagnósticos o en el tratamiento, con la introducción de nuevas técnicas de sustitución valvular. Es posible que una mejor aplicación de estos avances permita conseguir una reducción de la mortalidad para esta grave enfermedad aún no descrita en la literatura.

Por todo ello hemos decidido realizar un estudio prospectivo en el Hospital Universitario Reina Sofía cuyo objetivo primario es:

- Evaluar si se han producido cambios en la mortalidad precoz y tardía de la endocarditis infecciosa en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral, en los últimos 8 años.

Los objetivos secundarios, aunque igualmente importantes son:

- Estudiar los posibles factores relacionados con dichos cambios en la mortalidad, en el caso de que los hubiera.
- Estudiar los cambios en la mortalidad, en los distintos subgrupos de pacientes con endocarditis infecciosa, definidos por:
 - Edad.
 - Tipo de germen causal
 - Tipo de Endocarditis (nativa o prótesis).
 - Existencia o no de lesión cardíaca previa.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PERIODO DE ESTUDIO

Este estudio ha sido realizado desde el 1 de Enero de 1987 hasta el 31 de Diciembre de 2003 en el Hospital Universitario “Reina Sofía” de Córdoba, analizando prospectivamente todos los casos de endocarditis infecciosa en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral.

Nuestra institución es un hospital de tercer nivel que cubre las necesidades asistenciales del Area Sanitaria “Córdoba-Centro” con una población de 518.481 habitantes y es a su vez centro de referencia de los hospitales comarcales de las provincias de Córdoba y Jaén.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NÚMERO DE PACIENTES

En el presente estudio se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa (EI) que afirmaron no ser adictos a drogas por vía parenteral y con ausencia de signos de venopunción a la exploración física. El diagnóstico de EI hasta 1994 se realizó en base a los criterios de Von Reyn (TABLA 8) quedando los casos clasificados como:

- I. Definitivos o de certeza, cuando había demostración histológica o microbiológica de EI en el material obtenido por cirugía, necropsia o embolia.
- II. De probabilidad, cuando se obtenían los hemocultivos persistentemente positivos en pacientes con un nuevo soplo de regurgitación o bien en pacientes con cardiopatía predisponente y fenómenos vasculares. En el caso de obtener hemocultivos negativos el diagnóstico era probable si coincidía en el paciente: fiebre, nuevo soplo de regurgitación y fenómenos vasculares.
- III. De posibilidad, cuando se obtenían hemocultivos persistentemente positivos en pacientes con cardiopatía predisponente o fenómenos vasculares, o bien, cuando se obtenían hemocultivos negativos en paciente con fiebre, cardiopatía predisponente y fenómenos vasculares. También se consideró el diagnóstico de EI posible en pacientes febriles con hemocultivos positivos a *S. viridans* y ausencia de foco extracardiaco.

Desde 1994 y hasta 2003 se aplicaron para el diagnóstico de EI, los criterios de Duke, teniendo en cuenta las nuevas modificaciones a estos criterios desde el año 2000 (TABLAS 9, 10, 11 y 12). Así, los casos de EI fueron clasificados en definitivos, posibles o rechazados.

Nos encontrábamos ante un caso definitivo cuando se cumplía alguno de estos criterios:

- I. Demostración histológica o por cultivo de gérmenes en una vegetación, embolia o absceso intracardiaco.
- II. Reunión de dos criterios mayores, un criterio mayor y tres menores o bien cinco criterios menores.

Los casos de EI posible eran aquellos con hallazgos propios de EI pero que no llegaban a cumplir los criterios de certeza ni tampoco los de rechazo.

Los criterios de rechazo fueron los siguientes:

- I. Un firme diagnóstico alternativo que explique la enfermedad.
- II. Resolución del síndrome con antibioterapia durante 4 días o menos.
- III. No evidencia patológica de EI en la cirugía o en la necropsia después de antibioterapia durante 4 días o menos días.

Cada episodio de endocarditis era considerado como un caso distinto, aunque hubiera ocurrido en un mismo paciente.

De acuerdo con estos criterios diagnósticos, desde Enero de 1987 hasta Diciembre de 2003, el total de casos estudiados ha sido de 236. La edad de los pacientes osciló entre 2 meses y 84 años, con una media de 48 ± 19 años. El 64% eran varones y el 36% mujeres.

3. PROTOCOLO DE ESTUDIO

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo de todos los pacientes que cumplieron criterios diagnósticos de EI.

3.2 ESTUDIO BÁSICO

El estudio básico realizado a todos los casos de EI fue el siguiente:

- Historia clínica y exploración física detallada
- Electrocardiograma de 12 derivaciones
- Radiografía posteroanterior y lateral de tórax
- Analítica completa incluyendo:
 - Hematimetría con fórmula y recuento celular
 - Velocidad de sedimentación globular
 - Proteína C reactiva
 - Bioquímica general con glucosa, función renal e iones
 - Transaminasas y Creatininkinasa
- Estudio inmunológico:
 - Proteinograma
 - Cuantificación de inmunoglobulinas
 - Inmunocomplejos circulantes
 - C3 y C4
 - Factor Reumatoide
 - Anticuerpos contra VIH
- Microbiología:
 - Hemocultivos: las muestras de sangre para hemocultivos eran tomadas previamente a la instauración de tratamiento antibiótico (siempre que fue posible). En el caso de que el paciente hubiera mantenido tratamiento antibiótico se esperaba un plazo de 3-4 días libre de tratamiento antes de la extracción, siempre que la situación clínica lo permitiera.
 - Urocultivo
 - Serologías para gérmenes causantes de EI: los estudios serológicos se practicaban ante la sospecha de infección por *Coxiella*, *Chlamidia*, *Brucella* o ante EI con hemocultivos negativos

- Antibiograma: Cuando el hemocultivo era positivo, se realizaba antibiograma incluyendo sensibilidad a los antibióticos y CMI.
- Ecocardiograma: se comenta en siguiente apartado
- Hoja de consulta a Servicio de Cirugía Cardiovascular: para poner en conocimiento del equipo quirúrgico de los posibles pacientes candidatos a intervención.

El seguimiento realizado a nuestros pacientes durante la fase hospitalaria incluía:

- Hematimetría y Bioquímica semanal aumentando su periodicidad en caso de disfunción renal o alteraciones iónicas.
- Ecocardiograma seriado cada 7-10 días en caso de evolución favorable.
- Hemocultivos: se repetían los hemocultivos tras la suspensión del tratamiento antibiótico, antes del alta y a los dos meses del alta.
- Inmunología: los estudios inmunológicos se repetían cada 10 días.

4. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

4.1 HEMOCULTIVOS

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 CO₂. 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).

4.2 SEROLOGÍAS

Se realizaban pruebas serológicas ante la sospecha de infección por *Coxiella*, *Brucella* o *Chlamidias*.

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 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.

Para el screening de *Chlamidias* se detectaron IgG mediante la técnica de ELISA. A los casos positivos por encima de un punto de corte prefijado se les hacía titulación de IgG mediante técnica de MIF (micro-inmuno-fluorescencia de VITRO).

Para el estudio serológico de *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 1:256 se consideraron positivos para infección activa. Los títulos de IgG fase II entre 1:16 y 1:128 en ausencia de títulos de IgG fase I se consideraron negativos.

4.3 ECOCARDIOGRAMA

En todos los casos se realizó un estudio ecocardiográfico modo M, bidimensional y doppler. Para ello se empleó en los primeros años del estudio un ecocardiógrafo Sonolayer SSH-65^a de Toshiba con sonda transtorácica de 3.5 MHz para adultos y 5 MHz para niños. Posteriormente se empleó un ecocardiógrafo ALOKA SSD 830, con sonda transtorácica de iguales características y con sonda transesofágica monoplano de 5 MHz. Más recientemente, y hasta la actualidad, se emplea un Sequoia C-256 de Acuson con sondas transtorácicas para adulto y niño y sonda transesofágica multiplano. Las imágenes fueron grabadas en cintas de video VHS. El estudio transesofágico se realizó en pacientes despiertos después al menos seis horas de ayuno.

A todos los pacientes que ingresaban con la sospecha clínica de endocarditis se les realizaba un ecocardiograma transtorácico y a partir de 1990, un ecocardiograma transesofágico, excepto a niños.

En caso de un curso clínico favorable, se realizaba un nuevo estudio ecocardiográfico cada 7-10 días y de nuevo uno al alta para valorar el grado de lesión valvular residual. Si durante el ingreso se sospechaba alguna complicación intracardiaca, por empeoramiento del estado hemodinámico del paciente, por persistencia del estado séptico o por aparición de trastornos de la conducción se repetía el estudio ecocardiográfico.

El eco-doppler, además, pretende valorar el grado de regurgitación valvular, la dilatación y función biventricular, los signos de sobrecarga aguda de volumen y el cierre precoz de la válvula mitral. En caso de prótesis valvulares se valoran además los signos de disfunción protésica (cabeceo) y de obstrucción de la misma.

5. TRATAMIENTO

Todos los pacientes recibieron tratamiento empírico inicial, tras la extracción de hemocultivos y de acuerdo al tipo de endocarditis al que nos enfrentábamos. Posteriormente esta pauta antibiótica era modificada en función de los resultados del antibiograma. Las pautas se adecuaron a los protocolos vigentes en cada momento (TABLAS 14, 15 y 16), con una duración de 4 semanas para los casos de EISVN y de 4 a 6 semanas en caso de EISP.

Las indicaciones para someter a tratamiento quirúrgico a los pacientes durante la fase activa de la enfermedad (periodo en el que el paciente seguía recibiendo tratamiento antibiótico) fueron las siguientes:

- a) Insuficiencia cardiaca moderada a severa por disfunción valvular o protésica.
- b) Regurgitación significativa con sobrecarga importante de ventrículo aún en ausencia de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca.
- c) Embolismos mayores repetidos.
- d) Invasión miocárdica o aparición de complicaciones mecánicas severas.
- e) Endocarditis provocadas por gérmenes virulentos difíciles de erradicar con tratamiento antibiótico (esto es, hongos, Brucella, Coxiella o estafilococos en endocarditis protésicas).
- f) EISP precoz aún en ausencia de complicaciones.
- g) Indicación por la cardiopatía de base.
- h) Falta de respuesta a tratamiento antibiótico, entendiendo ésta como la persistencia de fiebre y/o hemocultivos positivos más allá de 7 días de iniciado el tratamiento antibiótico. Para llegar a esta conclusión se siguió el siguiente protocolo:

- Si hemocultivos persistentemente positivos: se descartaba existencia de un foco extracardiaco (absceso, aneurisma micótico...) mediante TAC, ecografía y estudios de Medicina Nuclear (rastreo con Galio 67)
- Si hemocultivos negativos:
 - 1º Se descartaban otras causas de fiebre: flebitis, infecciones intercurrentes (urinarias, respiratorias..) o fiebre antibiótica (diagnóstico de exclusión)

2º Se cuestionaba si el antibiótico utilizado era correcto o insuficiente la dosis administrada: en estos casos se procedía a la determinación de niveles de antibiótico en suero

3º Se descartaba la existencia de un foco extracardiaco que fuera el causante de la persistencia de la fiebre, de manera similar a como hemos comentado previamente.

En uno y otro caso, si se descartaba un origen extracardiaco de la fiebre el paciente era sometido a otro estudio ecocardiográfico transesofágico y se indicaba tratamiento quirúrgico.

La indicación de cirugía urgente se realizaba en aquellos casos en los que había compromiso de la vida del paciente. En el resto de los casos la indicación fue electiva. La duración del tratamiento antibiótico no se influyó por la necesidad de cirugía.

5.1 FORMAS ESPECIALES DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En los casos de endocarditis por hongos, además de indicar cirugía, se administraba anfotericina B hasta completar 2-3 gramos totales, en ausencia de efectos secundarios.

En los casos de endocarditis por Fiebre Q (*Coxiella*), además de tratamiento quirúrgico, se administraba tratamiento antibiótico con la asociación de 2 de los siguientes antibióticos: doxiciclina, rifampicina, ciprofloxacino o claritromicina, durante al menos 1 año.

En los casos de endocarditis por *Brucella* se seguía el tratamiento antibiótico recomendado (doxiciclina más rifampicina o tetraciclinas más estreptomicina) asociado a tratamiento quirúrgico.

6. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

El tiempo medio de seguimiento de nuestra serie ha sido de 73 ± 64 meses, habiendo sido seguidos todos los supervivientes de forma prospectiva. Se realizaron hemocultivos previos al alta, al mes y dos meses tras la misma, así como una revisión rutinaria con periodicidad variable según la situación clínica del enfermo. El estudio se completaba con la realización de un ecocardiograma que nos permitiera visualizar la anatomía y analizar las secuelas hemodinámicas de la enfermedad así como la situación de la cardiopatía de base, si es que existía.

Si a los dos meses del alta médica los hemocultivos persistían siendo negativos se consideraba al enfermo curado. Por el contrario, si se obtenían hemocultivos positivos al mismo germen causal en los dos primeros meses tras el alta, consideramos que nos encontrábamos ante un caso de "recaída". Se consideró "recurrencia" a un nuevo episodio de endocarditis causado por un germen diferente o por el mismo microorganismo que motivó el primer evento pero más allá de los dos primeros meses tras el alta.

Durante el seguimiento, algunos casos precisaron de tratamiento quirúrgico, como consecuencia de la progresión de la cardiopatía de base o bien por las repercusiones hemodinámicas de las lesiones valvulares causadas por la propia endocarditis.

7. VARIABLES ESTUDIADAS

7.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- **Edad**
- **Sexo**
- **Año de diagnóstico**

7.2 VARIABLES PATOGÉNICAS

- **Fuente de infección:** se investigaba, en la anamnesis detallada que se realizaba a cada paciente, la posible puerta de entrada de los microorganismos causantes de la enfermedad.
- **Endocarditis previa al evento actual**
- **Tipo de endocarditis:** EISVN y EISP.
- **Cardiopatía predisponente:**
 - Existencia previa de cardiopatía
 - Tipo de lesión predisponente
 - Etiología de la lesión predisponente
 - Localización de la infección

7.3 VARIABLES MICROBIOLÓGICAS

- **Germen causal**
- **Identificación del germen causal en hemocultivos**

7.4 VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS

- **Vegetaciones**
 - Presencia o no de vegetaciones en ecocardiograma
 - Visualización de vegetaciones por ecocardiograma transtorácico
 - Visualización de vegetaciones por ecocardiograma transesofágico
 - Tamaño de la vegetación en milímetros

7.5 COMPLICACIONES CLÍNICAS SEVERAS

- **Cardiacas**
- **Extracardiacas:** Embolismos (periféricos y de SNC), renales, aneurismas micóticos, abscesos, persistencia de sepsis

7.6 VARIABLES TERAPÉUTICAS Y PRONÓSTICAS

- **Tratamiento quirúrgico:**
 - Indicación de la cirugía
 - Momento de la cirugía:
 - Fase precoz de la enfermedad (urgente vs electiva)
 - Cirugía Tardía
- **Mortalidad**
 - Precoz: muerte ocurrida en la fase activa de la enfermedad o en el postoperatorio
 - Mortalidad tardía

8. ESTUDIOS REALIZADOS

8.1 EVOLUCIÓN

Se ha estudiado la supervivencia a corto y largo plazo, la influencia de la cirugía precoz en la misma, así como la necesidad de cirugía tardía (tanto en los operados en la fase activa de la enfermedad como en los que recibieron sólo tratamiento médico) y la incidencia de otros eventos de interés.

8.2 COMPARACIÓN ENTRE SUBGRUPOS

Se han establecido dos subgrupos de estudio atendiendo a la fecha de diagnóstico de la enfermedad. El primer subgrupo lo constituyen los pacientes diagnosticados entre 1987 y 1995 (ambos incluidos) y el segundo, constituido por los pacientes diagnosticados entre 1996 y 2003. Todas las variables han sido comparadas entre estos dos subgrupos.

8.3 FACTORES PRONÓSTICOS

Se han estudiado posibles factores relacionados con cambios en la mortalidad en la endocarditis infecciosa, si es que los hubiere.

Asimismo, se han estudiado los cambios en mortalidad en los distintos subgrupos de pacientes con endocarditis, definidos por edad, germen causal, tipo de endocarditis y existencia o no de lesión cardíaca previa.

9. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Todas las variables estudiadas se han introducido, para su análisis estadístico, en una base de datos creada para tal fin en el programa estadístico SPSS.

Las variables cuantitativas han sido expresadas mediante media \pm desviación estándar y las cualitativas mediante porcentaje.

Las diferencias existentes entre subgrupos se han evaluado mediante el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando fue preciso, para las variables cualitativas y el test de la "t" de Student para datos no apareados para las variables cuantitativas.

Para el análisis multivariable de posibles factores predictores independientes de mortalidad se usó el modelo de regresión de Cox en el que fueron incluidas las variables que resultaron significativas en el modelo bivariante.

Para la presentación de las curvas de supervivencia a largo plazo tras el episodio agudo hemos utilizado el método actuarial de Kaplan-Meier. La comparación de curvas de supervivencia de los subgrupos se ha realizado mediante el test de Log-Rank de Mantel.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

1.1 EDAD

La edad media del total de la serie ha sido de 48 ± 19 años, oscilando entre 2 meses y 84 años. La mayoría de ellos se encontraban entre los 55 y los 70 años. El 26% de los pacientes eran mayores de 65 años (62 casos) y un 7% de los casos fueron registrados en menores de 15 años (17 casos). Al comparar las edades de los pacientes de nuestra serie, objetivamos que el subgrupo 1996-2003 estaba constituido por pacientes de mayor edad (55 ± 17 años) que el subgrupo 1987-1995 (42 ± 20 años), siendo la diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0.01$). (Fig 1, TABLAS 17 y 18)

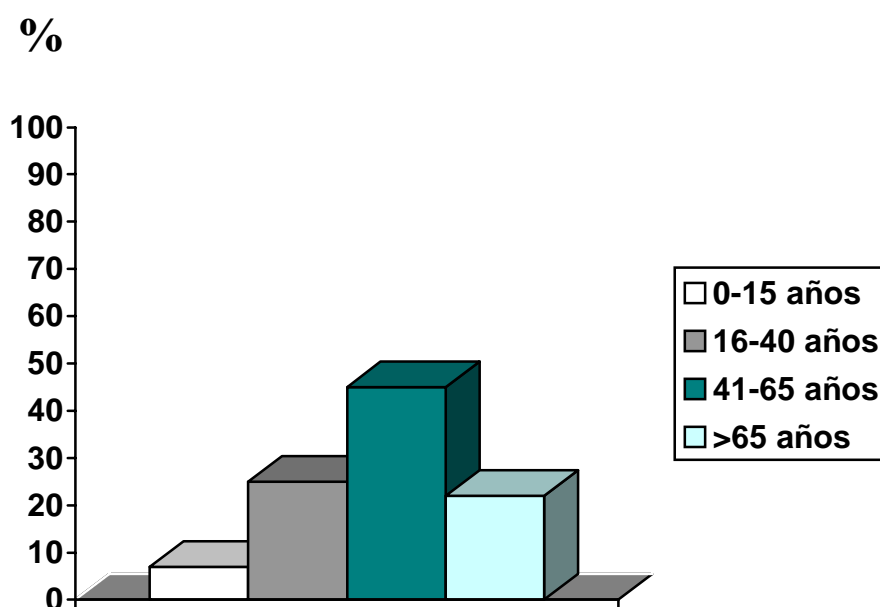


Fig 1. Distribución del grupo global por edades

1.2 SEXO

En cuanto al sexo, 150 de nuestros 236 pacientes fueron varones, lo que constituye un 64% de la serie. El 36% restante de las endocarditis ocurrieron en mujeres, con lo que se observa que la enfermedad fue más frecuente en varones, con una relación 2:1. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo entre ambos periodos de estudio, objetivándose un 65% de varones durante el periodo 1987-1995 y un 62% en el periodo 1996-2003.

1.3 AÑO DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

De los 236 casos de nuestra serie, 115 fueron diagnosticados en el periodo 1987-1995 y 121 casos en el periodo 1996-2003, lo que constituye un 46% y un 54% del global de la serie, respectivamente. Los años en los que se registraron más casos de endocarditis fueron 1998 (20 casos) y 2003 (24 casos). (Fig. 2)

Nº casos

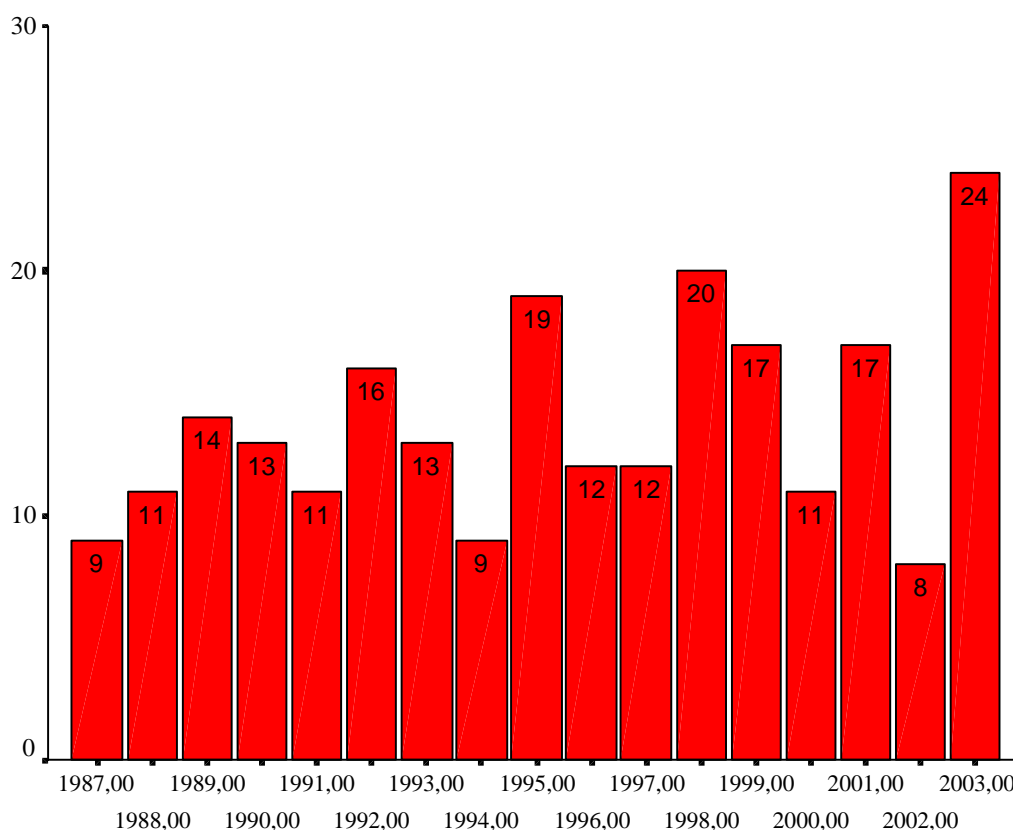


Fig 2. Número de casos de EI en cada año de estudio

2. CARACTERÍSTICAS PATOGENICAS

2.1 FUENTE DE INFECCIÓN

En el 63% de los casos no se pudo identificar la puerta de entrada del microorganismo causante de la infección. En el resto de los casos (37% de toda la serie) sí pudo identificarse la fuente de infección, siendo la dental la más frecuente, constituyendo la puerta de entrada del germen en un 8.5% de los casos, seguida de la digestiva (3.4%) y genitourinaria (1.7%). Otras fuentes de infección diferentes a las clásicas, entre las que destacan las lesiones cutáneas, fueron detectadas en el 23% de los casos. La vía respiratoria no fue puerta de entrada de microorganismos en ninguno de los casos de nuestra serie. Fue más frecuente encontrar la fuente de infección en los pacientes del subgrupo 1996-2003, detectándose en el 44% de los casos, que en los pacientes del subgrupo 1987-1995, en los que se pudo encontrar una puerta de entrada en el 29% de los pacientes, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). (Figs. 3 y 4)

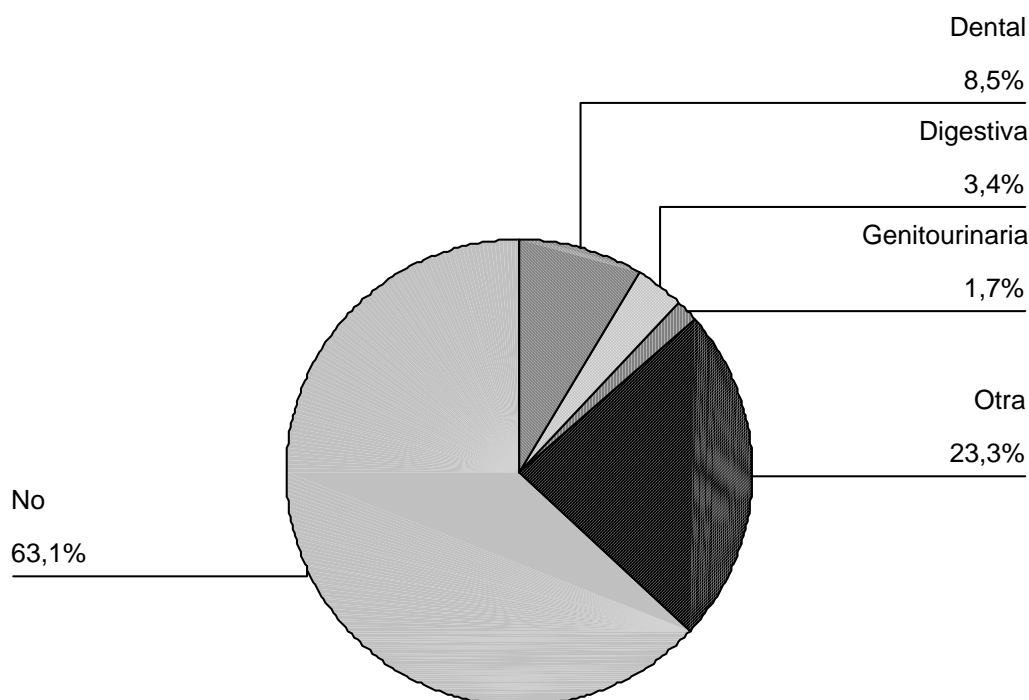


Fig 3. Fuentes de infección en el grupo global

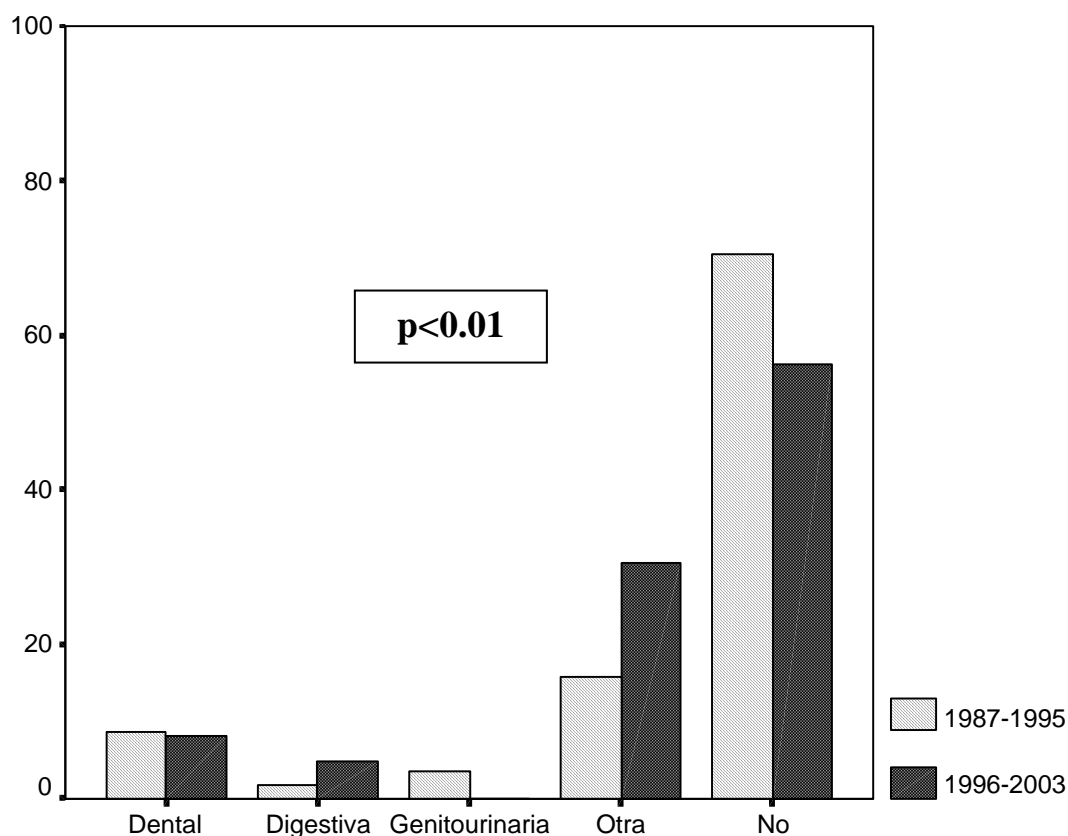


Fig 4. Fuentes de infección. Comparación entre periodos de estudio

2.2 ENDOCARDITIS PREVIA AL EVENTO ACTUAL

Sólo 6% de los pacientes de nuestra serie habían presentado un episodio de endocarditis previo. De ellos, el 87% eran portadores de prótesis valvular, sobre la que asentó la endocarditis actual. Al comparar entre ambos grupos de estudio, no existieron diferencias estadísticamente significativas, siendo el porcentaje de endocarditis previa en el subgrupo 1987-1995 del 9%, y en el subgrupo 1996-2003 del 4%. (TABLAS 17 y 18)

2.3 TIPO DE ENDOCARDITIS

El 68% del total de los casos de nuestra serie fueron ESVN. El 32% restante de los casos de infección afectaron a prótesis valvulares. El 46% de los casos de EISP se trataron de infecciones protésicas dentro del primer año tras la cirugía (precoces), mientras que en el 54% la infección apareció pasado el primer año de la intervención (tardías). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre nuestros subgrupos de estudio en cuanto al tipo de endocarditis, siendo las cifras de EISVN en el primer periodo del 69% y en el segundo, del 67% y el de EISP, del 31% y 33% respectivamente. El 47% de las EISP del grupo 1987-1995 fueron precoces y el 53% tardías. En el subgrupo 1996-2003 el 45% de las EISP fueron precoces y el 55% tardías, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. (Fig 5)

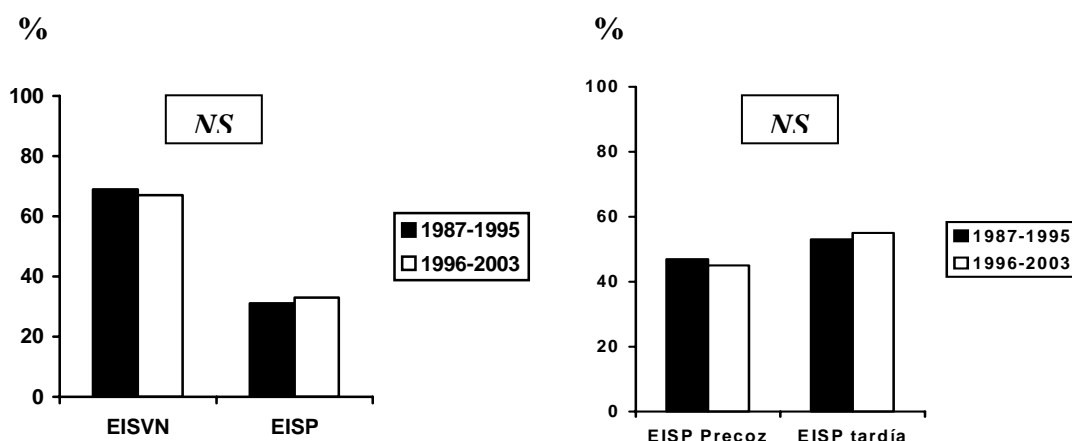


Fig 5. Tipos de EI. Comparación entre periodos

2.4 CARDIOPATÍA PREDISPONENTE

2.4.1 Existencia previa de cardiopatía

En el 56% (132 casos) de los pacientes de la serie se conocía una lesión cardíaca previa a la infección, mientras que el 44% (104 casos) de las endocarditis debutaron en pacientes en los que no se conocía cardiopatía previa. Destacan un 28% de casos de EI en los que no existía ninguna cardiopatía predisponente en el cómputo global de nuestra serie. Cuando comparamos entre grupos, observamos que en el grupo 1987-1995, el 17% (20 casos) de los pacientes no se encontró ninguna cardiopatía de base, aumentando este porcentaje al 30% (36 casos) en el grupo 1996-2003, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

2.4.2 Tipo de lesión predisponente

En los pacientes en los que se encontró una lesión predisponente, la patología que con más frecuencia se asoció a EI fue la existencia de una prótesis valvular (32% de los casos), seguida del prolapso valvular mitral (10%), la valvulopatía aórtica (estenosis en un 7% e insuficiencia en otro 7% de nuestros pacientes), cardiopatías congénitas (7%), la estenosis mitral (6%) y la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (2%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. (Fig 6)

2.4.3 Etiología de la lesión predisponente

En los pacientes que presentaban cardiopatía previa a la infección (72%) la etiología de la cardiopatía de base más frecuentemente encontrada fue la reumática (32%), seguida de la degenerativa (23%) y la congénita (15%). Al hacer la comparación entre ambos grupos de estudio observamos que no hubo cambios en la frecuencia de patología reumática previa entre ambos periodos (37% de los casos en el periodo 1987-1995 y 28% de los casos en el periodo 1996-2003). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de patología degenerativa previa a la infección (21% de casos en el primer periodo y 25% de los casos en el segundo). Sí que se encontraron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de cardiopatías congénitas antes y después de 1996, siendo menos frecuentes las endocarditis sobre anomalías congénitas durante el segundo periodo (22% en el subgrupo 1987-1995, frente a un 11.5% en el subgrupo 1996-2003, $p < 0.05$). (Figs. 7 y 8, TABLAS 17 y 18).

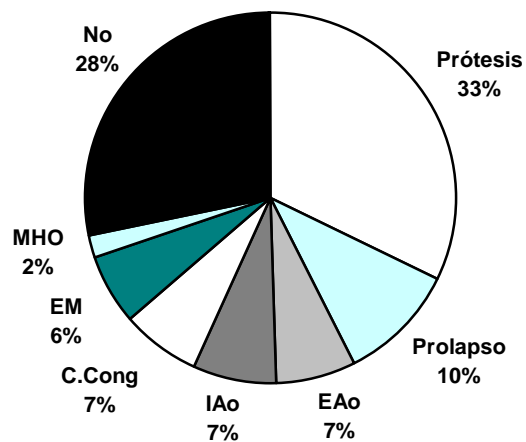


Fig 6. Lesión predisponente en el grupo global

EAo: Estenosis aórtica, IAo: Insuficiencia aórtica
 C.Congénita: Cardiopatía congénita
 EM: Estenosis mitral
 MHO: Miocardiopatía hipertrófica obstructiva

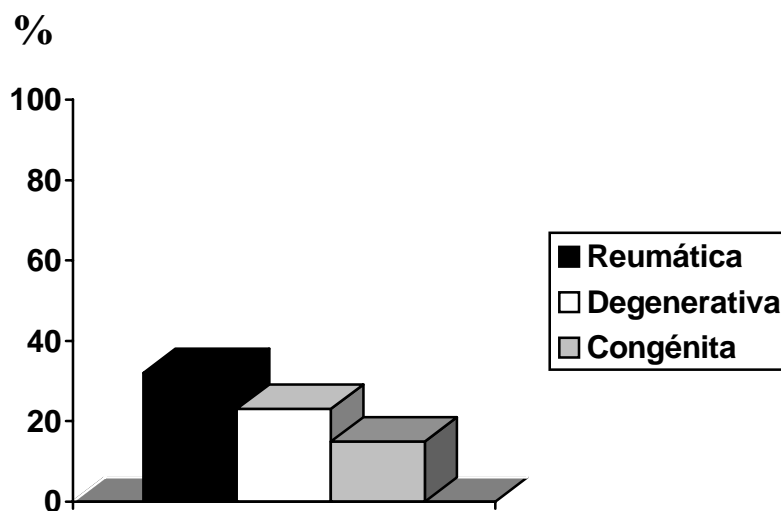


Fig 7. Etiología de la lesión predisponente en la serie global

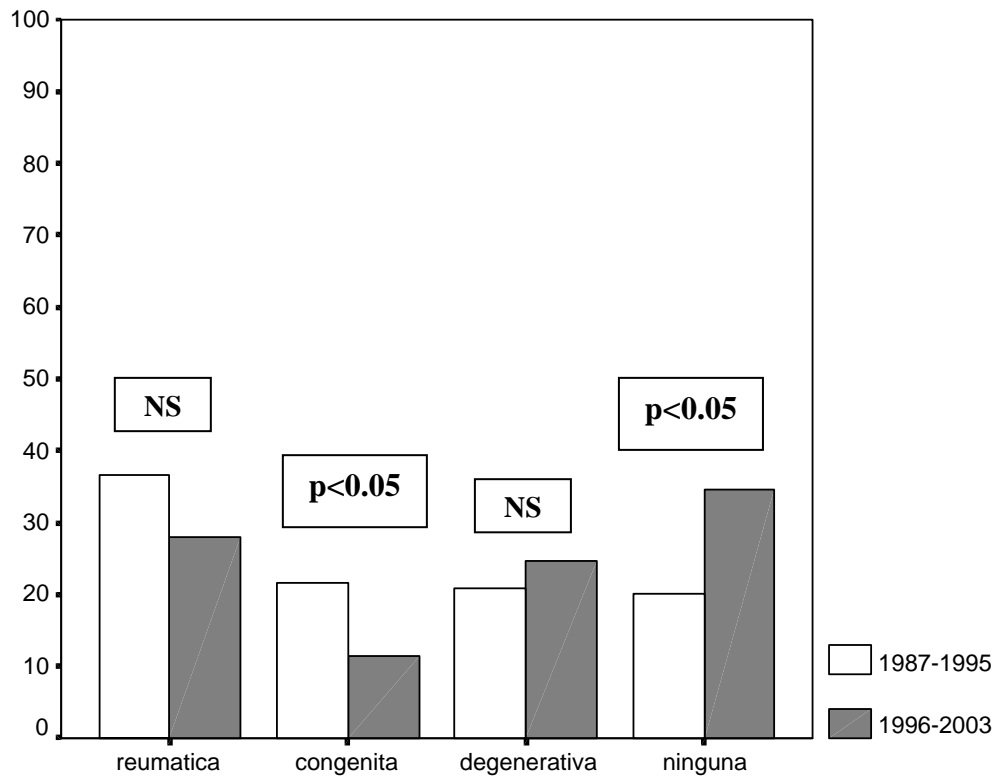


Fig 8. Etiología de lesión previa. Comparación entre periodos

2.5 LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

Las válvulas más frecuentemente afectadas por la infección fueron, como es de suponer, la aórtica y la mitral (44% en ambos casos). Encontramos afectación del corazón derecho en un 9% de los casos (7% de endocarditis sobre válvula tricúspide y 2% de endocarditis sobre válvula pulmonar). En un 3% la infección se localizó en otra zona del endocardio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización de la infección entre ambos grupos de estudio (40% de endocarditis mitrales en el primer periodo frente a 47% en el segundo, 47% de endocarditis aórticas en el primer periodo frente a 41% en el segundo, y 10% de endocarditis derechas en primer periodo frente a un 8% en el segundo periodo de estudio, en el 3% la localización de la infección fue otro lugar del endocardio en ambos grupos). (Fig 9)

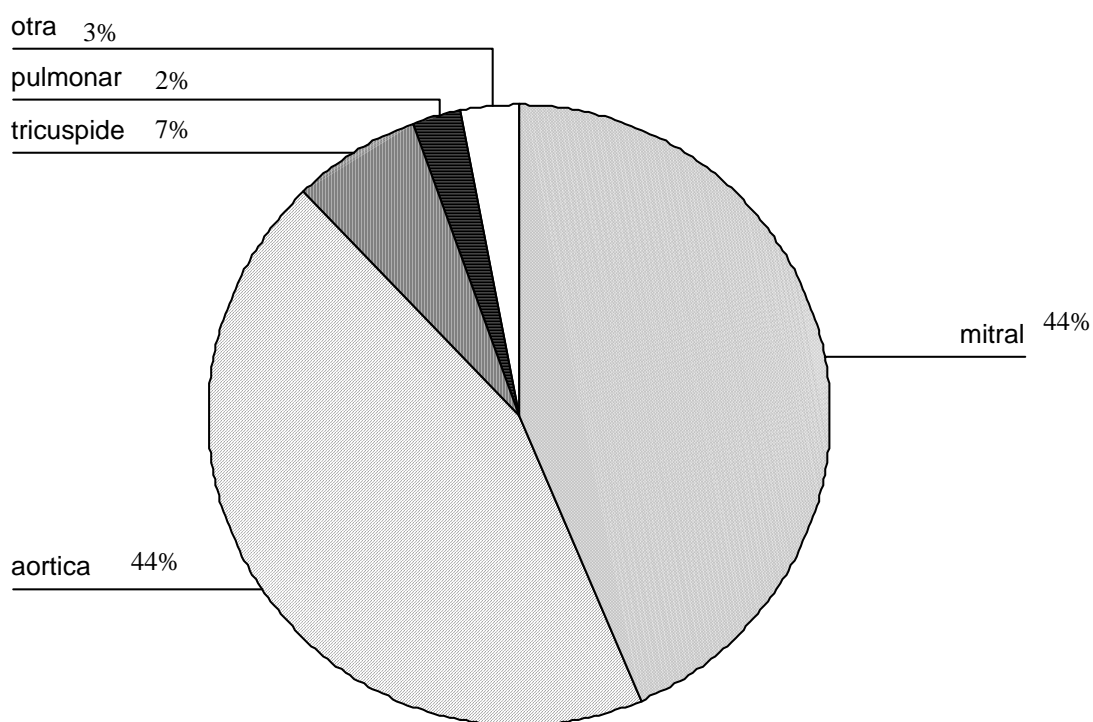


Fig 9. Localización de la EI en el grupo global

3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

3.1 GERMEN CAUSAL

Los estafilococos fueron los microorganismos etiológicos más frecuentes en nuestra serie (35% de los casos: 23% *S. aureus* y 12% *S. epidermidis*), seguidos de los estreptococos (22% *viridans*), enterococos (14%) y difteroides (5%). Se detectó endocarditis por fiebre Q (*Coxiella*) en el 4% de los casos. *Brucella* fue la responsable de enfermedad en el 1% de los casos y hongos fueron aislados en un 2% de los pacientes. Otros microorganismos fueron responsables de la infección en el 4% de los casos, y en un 13% de los pacientes de nuestra serie no fue posible encontrar el germen causal de la infección (Fig. 10).

Al comparar los gérmenes causantes de infección entre ambos subgrupos de estudio, observamos un aumento de la frecuencia de endocarditis por estafilococos durante el segundo periodo, pasando de un 30% de casos en el primer periodo a un 39% en el segundo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). También encontramos un aumento de los casos de enfermedad producidos por enterococos durante el segundo periodo pasando de un 9% a un 18% (diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.05$). Otros microorganismos causales como *Coxiella*, *Brucella* u hongos disminuyeron su frecuencia del primer periodo al segundo pasando de un 24% a un 10% de los casos ($p < 0.05$). (Fig. 11)

3.2 IDENTIFICACIÓN DEL GERMEN CAUSAL

El germen causante de la infección fue identificado en el 87% de los casos de la serie global, llegando a diagnosticar un 13% de endocarditis con hemocultivos negativos. Durante el periodo 1987-1995 las endocarditis en las que no detectó el germen causal constituyeron un 12% del grupo, mientras que en el periodo 1996-2003, este porcentaje fue del 13%, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos. (TABLAS 17 y 18)

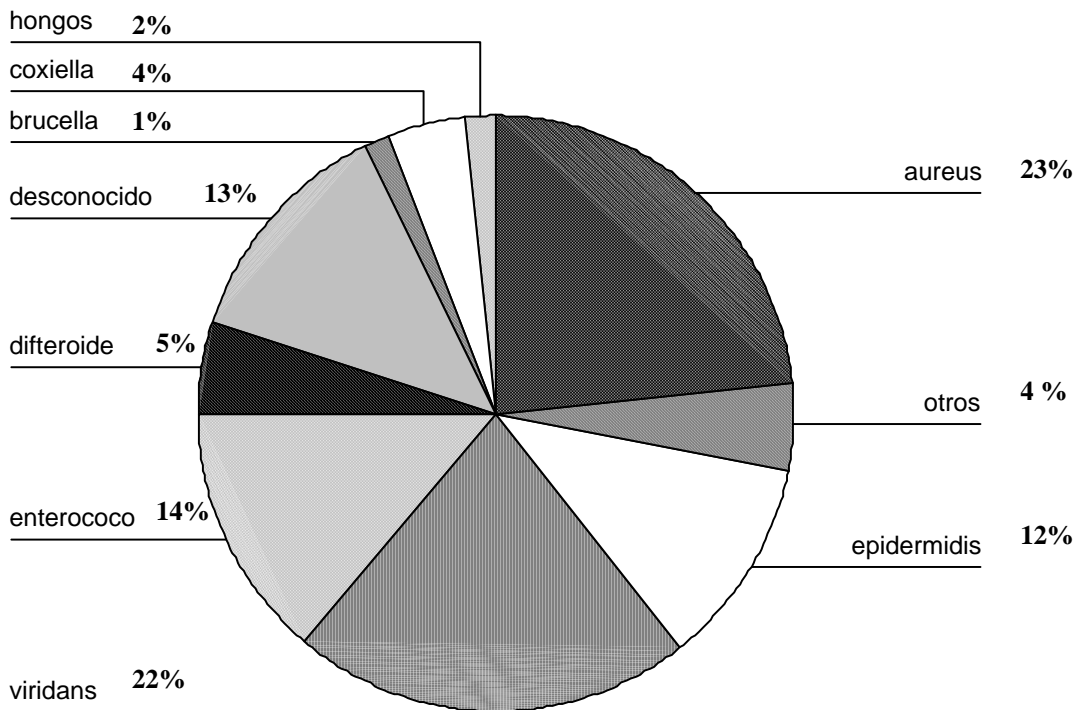


Fig 10. Gérmenes causantes de EI en el global de la serie

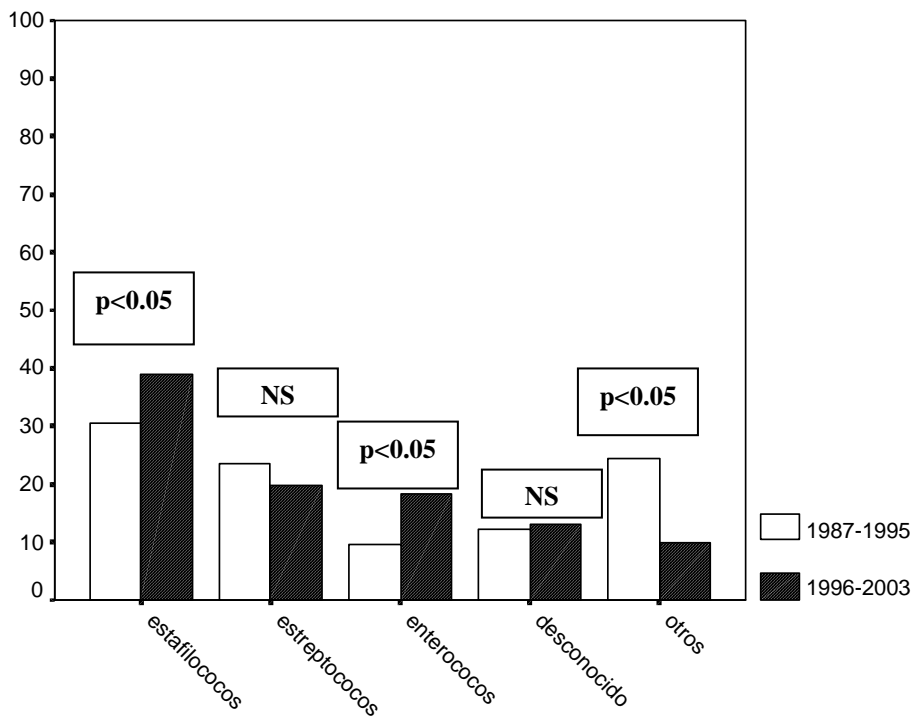


Fig 11. Gérmenes causantes de EI. Comparación entre periodos

4. ECOCARDIOGRAFÍA

4.1 VEGETACIONES

En el 90% de los casos de la serie se objetivó la existencia de lesiones compatibles con verrugas por ecocardiografía, no detectándose dichas lesiones en el 10% de los pacientes. El 63% de los pacientes de la serie presentaban vegetaciones visualizadas por ecocardiograma transtorácico, mientras que en el 93% estas lesiones se visualizaron mediante estudio transesofágico. Durante el primer periodo de estudio se realizaron 72 estudios (63% de los pacientes) con ecocardiograma transesofágico, cifra que ascendió a 109 (90% de los pacientes) durante el segundo periodo. Por ello, fue menos frecuente el diagnóstico de vegetaciones por ecocardiografía de 1987 a 1995 que de 1996 a 2003, de tal manera que el porcentaje de detección de verrugas mediante estudio ecocardiográfico ascendió del 84% en la primera etapa, al 96% a partir de 1996, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). No existen diferencias significativas en la capacidad de detección de verrugas endocárdicas mediante estudio transtorácico (58% en el primer periodo vs 68% en el segundo), ni mediante estudio transesofágico (90% durante el primer periodo y 95% durante el segundo) entre los dos periodos.

El tamaño medio de las verrugas detectadas por ecocardiografía fue de 11 ± 4 mm, siendo la más pequeña de 2 mm y la mayor de 30 mm. La mayoría de las verrugas oscilaban entre 7 y 15 mm.

5. COMPLICACIONES CLÍNICAS SEVERAS

En la totalidad de los pacientes de nuestra serie se registraron un 74% de complicaciones clínicas severas (175 casos), mientras que en el 26% (61 casos) de los casos la evolución clínica de los enfermos no presentó eventos adversos. La evolución adversa por aparición de complicaciones severas, tanto cardíacas como por extensión extracardiaca de la enfermedad, fue más frecuente durante el periodo 1987-1995 que durante el periodo 1996-2003, encontrando un porcentaje de complicaciones del 83% durante el primer periodo, y disminuyendo esta cifra al 65% durante el segundo periodo de estudio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

5.1 COMPLICACIONES CARDIACAS

Se registraron un 45% de complicaciones cardíacas en el global de la serie de endocarditis, siendo la insuficiencia cardíaca por disfunción valvular la complicación por excelencia en este grupo, seguida de la aparición de abscesos perianulares (13% de los casos). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de complicaciones cardíacas entre ambos grupos de estudio (39% de complicaciones cardíacas en el primer periodo y 50% en el segundo).

5.2 COMPLICACIONES EXTRACARDIACAS

El 42% de los pacientes presentaron alguna complicación extracardiaca durante la evolución de la enfermedad, incluyendo embolismos periféricos (24%), persistencia del cuadro séptico (20%), complicaciones del SNC (17%), complicaciones renales (7%) y aneurismas micóticos (4%). En 21 pacientes (8% de la serie) hubo más de una complicación extracardiaca asociada. Hasta el año 1995, un 49.5% de los pacientes presentaron alguna complicación extracardiaca (57 casos). A partir de 1996, esta cifra disminuyó hasta un 36% (43 casos), siendo la diferencia entre ambos periodos estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

5.2.1 Embolismos periféricos

Es de destacar la disminución en cuanto a la tasa de embolismos periféricos del primer periodo de estudio respecto al segundo, pasando de un 32% antes de 1996 a un 16.5% de casos a partir de 1996, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

5.2.2 Complicaciones del SNC

No hubo diferencia significativas en cuanto a la frecuencia de complicaciones del SNC entre ambos periodos de estudio, siendo un 22% los casos que cursaron con complicaciones neurológicas en el primer periodo, y del 13% en el segundo.

5.2.3 Persistencia de sepsis

El 19% de los pacientes del grupo 1987-1995 cursaron con persistencia del cuadro séptico tras 7 días de tratamiento antibiótico óptimo, porcentaje que no presentó diferencias significativas cuando lo comparamos con el grupo 1996-2003, en que el número de pacientes que cursaron con persistencia del cuadro séptico fue del 21%.

5.2.4 Complicaciones renales

Menos frecuentes fueron las complicaciones renales secundarias a la enfermedad, encontrando un 7% de pacientes afectados en ambos subgrupos.

5.2.5 Aneurismas micóticos

Aún menos frecuentes fueron los casos que cursaron con aneurismas micóticos como complicación de la enfermedad, destacando una reducción de la frecuencia de aparición de los mismos del primer periodo al segundo: 6% de los casos en el periodo 1987-1995 y de un 2% en el periodo 1996-2003, diferencia que no resultó ser estadísticamente significativa. (Figs. 12, 13, 14 y 15, TABLAS 17 y 18)

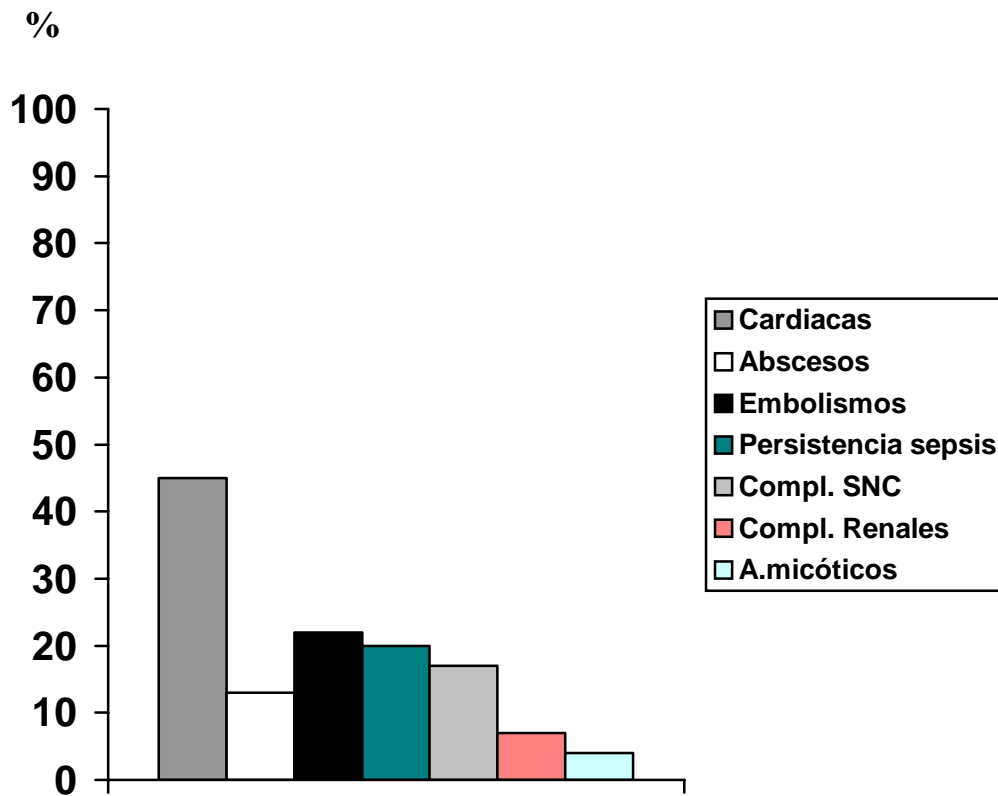


Fig 12. Complicaciones severas en el grupo global

Compl. SNC: Complicaciones del sistema nervioso central

Compl. Renales: Complicaciones renales

A. micóticos: Aneurismas micóticos

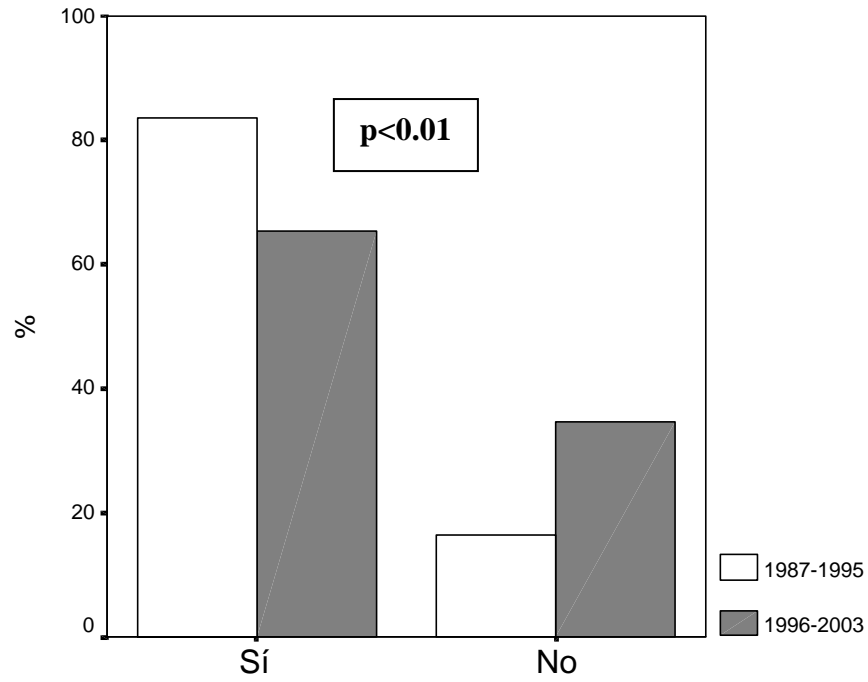


Fig 13. Complicaciones severas. Comparación entre periodos

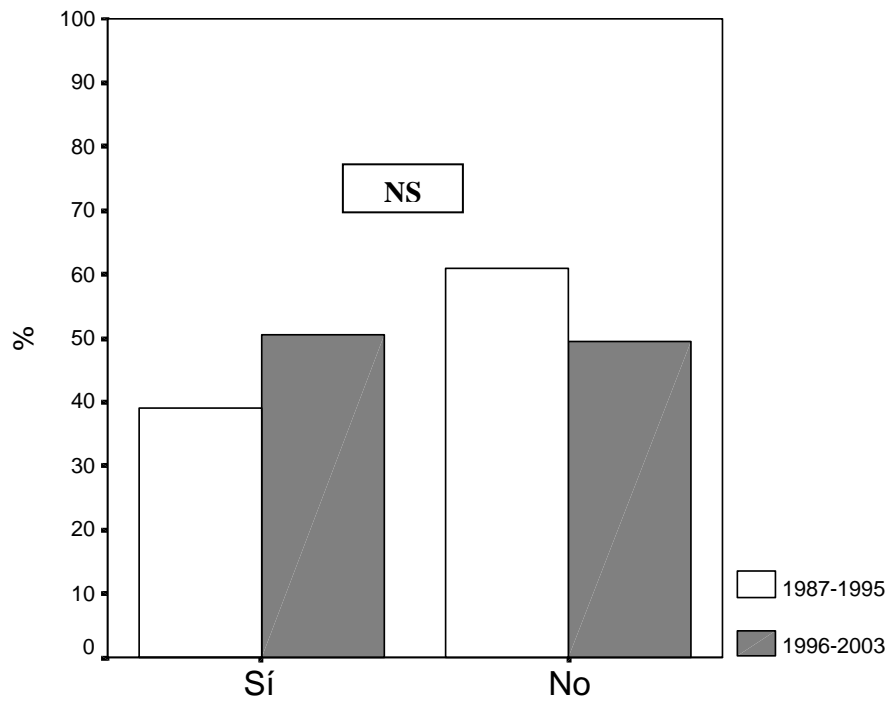


Fig 14. Complicaciones Cardiacas. Comparación entre periodos

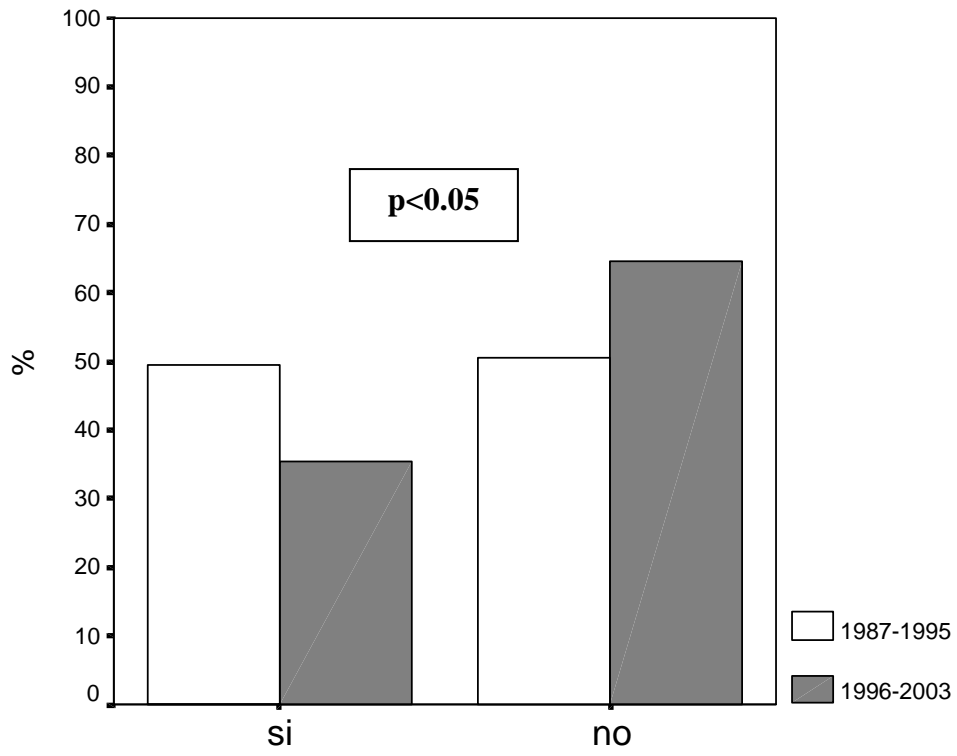


Fig 15. Complicaciones Extracardiacas. Comparación entre periodos

6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

6.1 MOMENTO DE LA CIRUGÍA

La tasa de cirugía durante la fase precoz de la enfermedad en nuestra serie global fue del 52%. De ellos, un 20% de los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico de forma urgente, mientras que un 32% de ellos la indicación de cirugía fue electiva (Fig 16, TABLA 19).

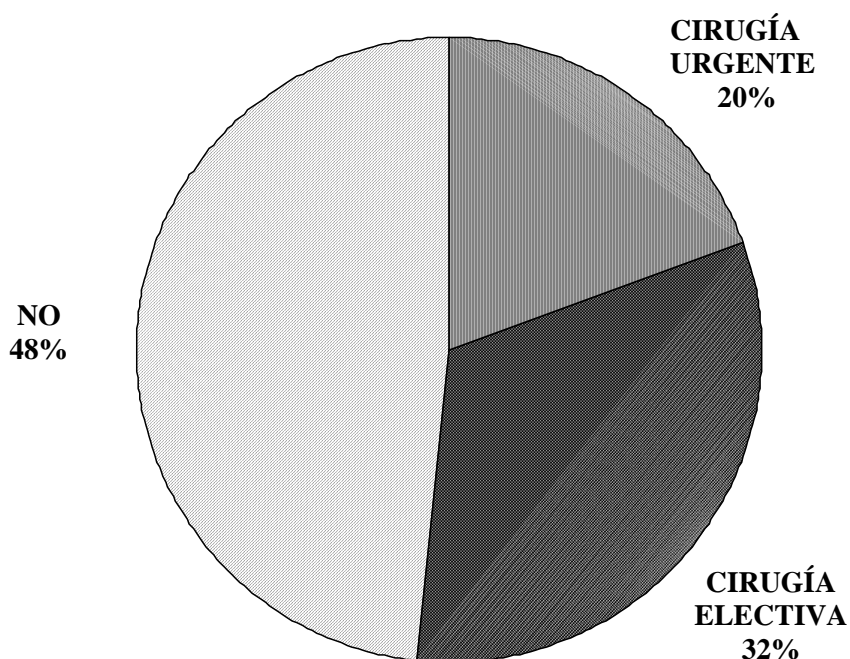


Fig 16. Tratamiento quirúrgico en el grupo global

Cuando comparamos por grupos observamos que no existen diferencias en cuanto a la tasa global de cirugía durante la fase activa de la enfermedad, siendo la frecuencia de intervenciones quirúrgicas en el primer periodo del 49% y en el segundo del 54%. Cuando hacemos la distinción entre cirugía precoz urgente o electiva entre ambos grupos sí que se observan diferencias que tienden a la significación estadística, siendo las intervenciones quirúrgicas de forma urgente más frecuentes durante el primer periodo de estudio (46%) frente al segundo periodo (30%), y por consiguiente, la cirugía programada de forma electiva más frecuente durante el segundo periodo (69%) frente al primer periodo (54%), $p=0.06$. (Fig. 17, TABLA 19)

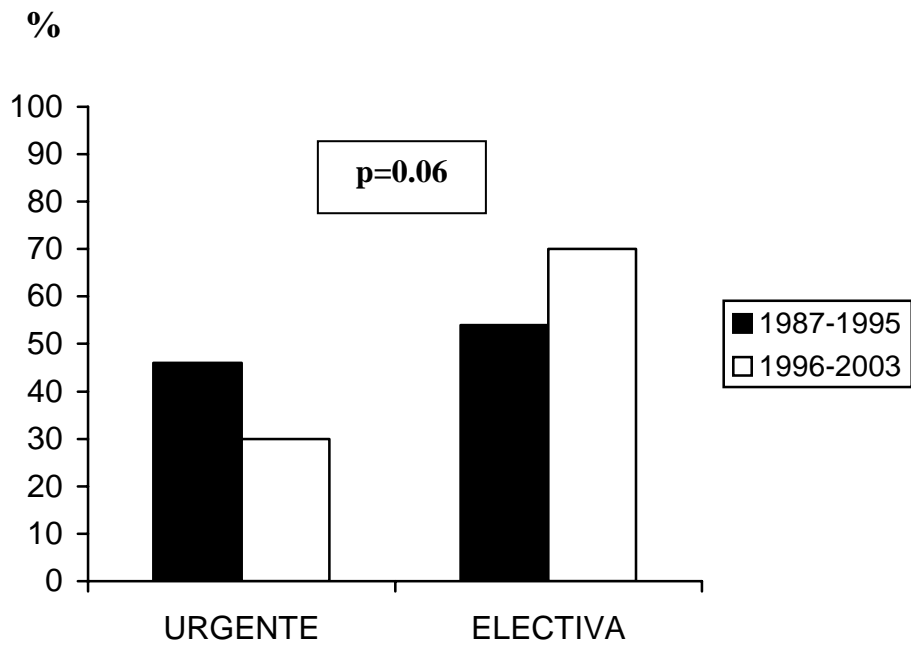


Fig 17. Momento de la cirugía. Comparación entre periodos

6.2 INDICACIÓN DE CIRUGÍA EN LA FASE ACTIVA DE LA ENFERMEDAD

La indicación quirúrgica más frecuente fue la ICC por disfunción valvular, la cual ocurrió en el 59% de los pacientes intervenidos. La segunda indicación de cirugía fue la persistencia de sepsis (24%). Con menor frecuencia y en orden decreciente, el resto de las indicaciones quirúrgicas fueron: embolización múltiple (4%), otras causas (4%), indicación quirúrgica de la cardiopatía de base (4%), glomerulonefritis (2%) y germen causal de difícil erradicación con tratamiento antibiótico (1%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados en cuanto a la indicación de cirugía (Fig. 18).

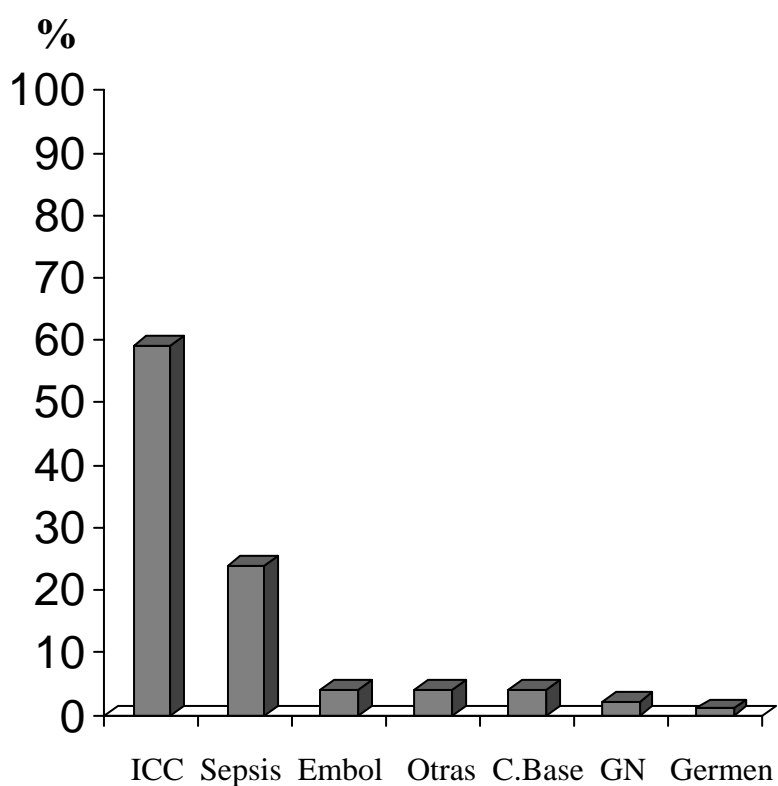


Fig 18. Indicación de cirugía en el grupo global

Embol: Embolismos múltiples
C.Base: Cardiopatía de base
GN: Glomerulonefritis

6.3 CIRUGÍA TARDÍA

La tasa de cirugía tardía en los pacientes que sobrevivieron a la fase activa de la enfermedad fue del 9% en el global de la serie. Cuando comparamos por periodos de estudio se observa una tendencia a la disminución de esta tasa durante el segundo periodo, bajando el porcentaje de cirugía tardía del 12% (periodo 1987-1995) al 5% (periodo 1996-2003), diferencia que tendió a la significación estadística ($p=0.08$). El tiempo medio en que los pacientes que lo necesitaron se sometieron a tratamiento quirúrgico pasada la fase activa de la enfermedad fue de 51 ± 47 meses (Fig 19).

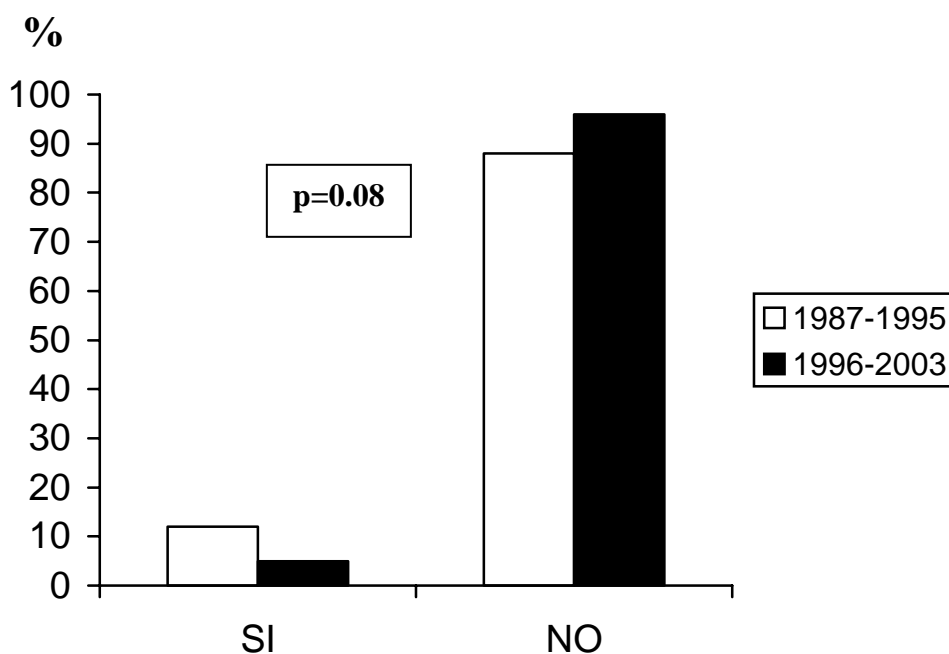


Fig 19. Cirugía tardía. Comparación entre periodos

7. MORTALIDAD

7.1 MORTALIDAD GLOBAL

La mortalidad global de la serie, incluyendo mortalidad durante la fase activa de la enfermedad, fue del 24%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los periodos estudiados (27% durante el primer periodo y 21% durante el segundo).(Fig 20, TABLA 19)

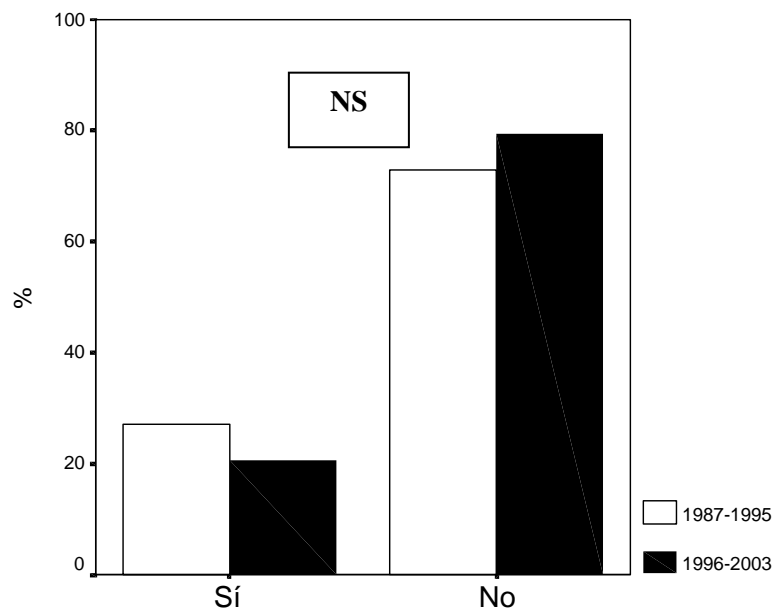


Fig 20. Mortalidad global. Comparación entre periodos

7.2 MORTALIDAD PRECOZ

La tasa de mortalidad precoz en el global de la serie fue del 17% (41 pacientes). Durante el periodo 1987-1995 ésta ascendió al 22%, habiéndose conseguido una reducción hasta el 13% durante el periodo 1996-2003, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0.05$). (Fig 21, TABLA 19 y 20)

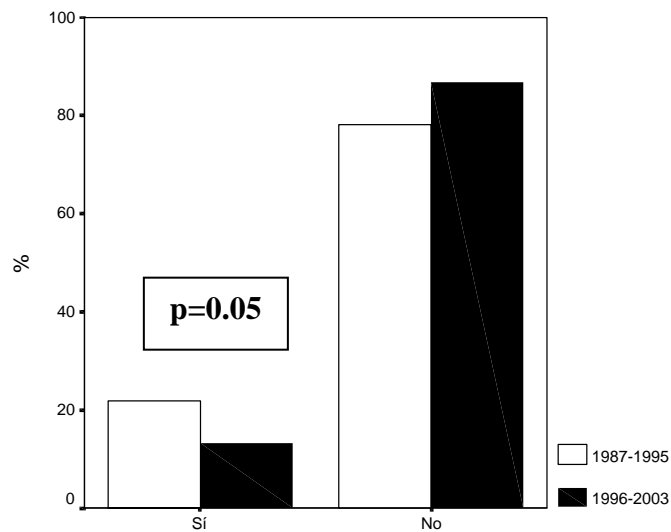


Fig 21. Mortalidad precoz. Comparación entre periodos

7.3 MORTALIDAD TARDÍA EN LOS SUPERVIVIENTES DE LA FASE ACTIVA

En los pacientes que sobrevivieron a la fase activa de la enfermedad (195 casos) la tasa de mortalidad tardía fue del 8%. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio (7% de mortalidad tardía en el primer periodo y 9% durante el segundo periodo). (Fig 22)

7.4 MORTALIDAD O CIRUGÍA TARDÍAS

La tasa de eventos a largo plazo (muerte o cirugía tardía) en los pacientes que sobrevivieron a la fase activa de la enfermedad fue del 16%. Durante el periodo 1987-1995 esta tasa fue del 18%, disminuyendo al 14% desde 1996 a 2003, aunque las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística. (Fig 23)

El tiempo medio de ocurrencia de eventos tardíos fue de 50 ± 47 meses.

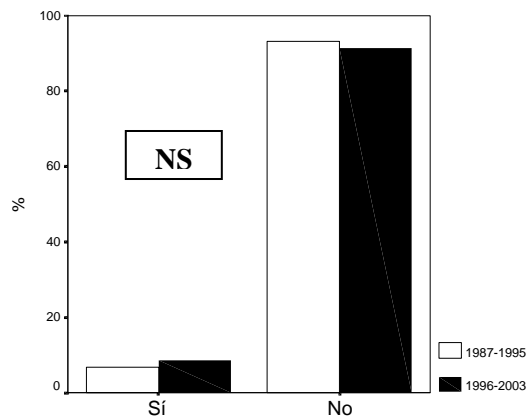


Fig 22. Mortalidad tardía. Comparación entre periodos

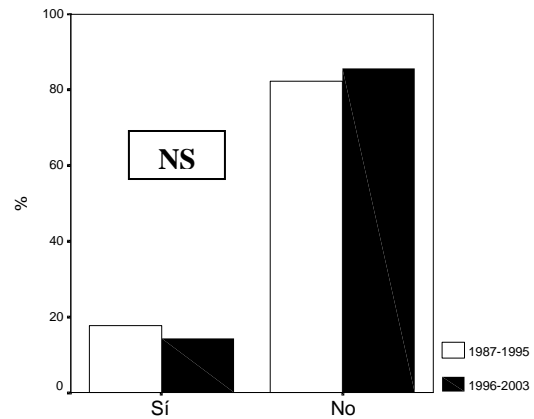


Fig 23. Mortalidad o cirugía tardías. Comparación entre periodos

TABLA 17

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES DE NUESTRA SERIE

EDAD (años)	48±19 (0.2-84)
SEXO: V H	64% 26%
FUENTE INFECCIÓN: -Dental -Genitourinaria -Disgestiva -Respiratoria -Otras -No	 8.5% 1.7% 3.4% 0% 23% 63%
EI PREVIA	6%
TIPO EI -EISVN -EISP Precoz Tardía	 68% 32% 46% 54%
CARDIOPATÍA PREDISPONENTE -Existencia previa de Cardiopatía Si No -Tipo de lesión predisponente Prótesis Prolapso mitral Estenosis Aórtica Insuficiencia Aórtica Cardiopatía congénita Estenosis Mitral MHO -Etiología de la lesión predisponente Reumática Degenerativa Congénita	 72% 28% 32% 10% 7% 7% 7% 6% 2% 32% 23% 15%
LOCALIZACIÓN -Aórtica -Mitral -Tricúspide -Pulmonar -Otras	 44% 44% 7% 2% 3%

V: varón, H: hembra

EI PREVIA: Endocarditis previa

EISVN: Endocarditis sobre válvula nativa

EISP: Endocarditis sobre prótesis

MHO: Miocardiopatía hipertrófica obstructiva

TABLA 17 (CONTINUACIÓN)

GERMEN IDENTIFICADO -Si -No	87% 13%
GERMEN CAUSAL - <i>S. Aureus</i> - <i>S. Epidermidis</i> - <i>S. Viridans</i> -Enterococos -Difteroides - <i>Coxiella</i> - <i>Brucella</i> -Hongos -Otros	23% 12% 22% 14% 5% 4% 1% 2% 4%
VERRUGAS EN ECOCARDIOGRAMA -Transtorácico -Transesofágico	63% 93%
DIÁMETRO DE VERRUGAS	11±4 mm
COMPLICACIONES -SI -CARDIACAS -EXTRACARDIACAS Embolismos Persistencia de sepsis Complicaciones del SNC Complicaciones renales Aneurismas micóticos	75% 45% 42% 24% 20% 17% 7% 4%
CIRUGÍA PRECOZ -SI -Urgente -Electiva	52% 20% 32%
INDICACIÓN DE CIRUGÍA -ICC -Persistencia de sepsis -Embolismos múltiples -Cardiopatía de base -Glomerulonefritis -Germen -Otras	59% 24% 4% 4% 2% 1% 4%
MORTALIDAD -Global -Precoz -Tardía	24% 17% 8%

TABLA 18

COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES EN LOS DOS PERIODOS DE ESTUDIO

VARIABLES	1987-1995	1996-2003	p
EDAD (años)	42±20	55±17	0.01
SEXO: V H	65% 35%	62% 38%	NS
FUENTE DE INFECCIÓN -SI -NO	29% 71%	44% 56%	0.05
EI PREVIA	9%	4%	NS
TIPO DE EI -EISVN -EISP Precoz Tardía	69% 31% 47% 53%	67% 33% 45% 55%	NS NS NS NS
CARDIOPATÍA PREDISPONENTE -Existencia previa de Cardiopatía SI NO -Etiología de la lesión predisponente Reumática Degenerativa Congénita	83% 17% 37% 21% 22%	70% 30% 28% 25% 11.5%	0.05 NS NS 0.05
LOCALIZACIÓN -Aórtica -Mitral -Derecha -Otras	47% 40% 10% 3%	41% 47% 8% 3%	NS NS NS NS

V: varón, H: hembra
 EI PREVIA: Endocarditis previa
 EISVN: Endocarditis sobre válvula nativa
 EISP: Endocarditis sobre prótesis
 NS: no significativo

TABLA 18 (CONTINUACIÓN)

VARIABLES	1987-1995	1996-2003	p
GERMEN IDENTIFICADO			
-SI	88%	87%	NS
-NO	12%	13%	
GERMEN CAUSAL			
-Estafilococos	30%	39%	0.05
-Estreptococos	23%	20%	NS
-Enterococos	9%	18%	0.05
-Otros (<i>Difteroides, Brucella, Coxiella</i> , hongos)	24%	10%	0.05
VERRUGAS EN ECOCARDIOGRAMA			
-SI	84%	96%	0.05
-NO	16%	4%	0.05
-Tamaño	10.5±3 mm	11.3±5 mm	NS
COMPLICACIONES			
-SI	83%	65%	0.01
-CARDIACAS	39%	50%	NS
-EXTRACARDIACAS	49.5%	36%	0.05
Embolismos	32%	16.5%	0.05
Persistencia de sepsis	19%	21%	NS
Complicaciones SNC	22%	13%	NS
Complicaciones Renales	7%	7%	NS
Aneurismas micóticos	6%	2%	NS

NS: no significativo

TABLA 19

CIRUGÍA PRECOZ Y MORTALIDAD POR PERIODOS

CIRUGÍA	1987-1995	1996-2003	P
SI	49%	54%	NS
-Urgente	46%	30%	0.06
-Electiva	54%	69%	0.06
NO	51%	46%	NS
MORTALIDAD			
-Precoz	22%	13%	0.05
-Tardía	7%	9%	NS
-Global	27%	21%	NS

NS: no significativo

TABLA 20

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES VIVOS Y FALLECIDOS EN LA FASE ACTIVA

VARIABLES	VIVOS	FALLECIDOS	P
EDAD (años)	47±20	56±18	0.01
SEXO: V H	65% 35%	58% 42%	NS
EI PREVIA	19%	12%	NS
TIPO DE EI: -EISVN -EISP Precoz Tardía	68% 32% 40% 60%	66% 34% 71% 28%	NS NS 0.05 0.05
LESIÓN PREDISPONENTE -SI -NO	75% 25%	80% 20%	NS
ETIOLOGÍA LESIÓN PREDISPONENTE -Reumática -Degenerativa -Congénita	31% 21.5% 17%	37% 29% 12%	NS
LOCALIZACIÓN -Aórtica -Mitral -Derecha -Otras	44% 44% 9% 3%	44% 44% 12% 3%	NS
GERMEN -SI -NO	91% 9%	68% 32%	0.01
TIPO GERMEN -Estafilococos -Estreptococos -Enterococos -Otros -Desconocido	34% 23.5% 15% 19% 9%	39% 12% 10% 7% 32%	0.01

V: varón, H: hembra
 EI PREVIA: Endocarditis previa
 EISVN: Endocarditis sobre válvula nativa
 EISP: Endocarditis sobre prótesis
 NS: no significativo

TABLA 20 (CONTINUACIÓN)

VARIABLE	VIVOS	FALLECIDOS	P
VERRUGAS EN ECO -SI -NO	90% 10%	93% 7%	NS
COMPLICACIONES -SI -CARDIACAS -EXTRACARDIACAS: Embolismos Complicaciones SNC Persistencia sepsis Complicaciones renales Abscesos Aneurismas micóticos	69% 39% 38% 24% 16% 15% 7% 10% 3.5%	97% 70% 61% 27% 22% 44% 7% 27% 7%	0.01 0.01 0.01 NS NS 0.01 NS 0.01 NS
CIRUGÍA PRECOZ -Urgente -Electiva -No	14% 36% 50%	44% 15% 41%	0.01

ECO: Ecocardiograma

NS: no significativo

8. EVOLUCIÓN CLÍNICA, CIRUGÍA Y MORTALIDAD POR SUBGRUPOS DE EI. COMPARACIÓN ENTRE PERIODOS (1987-1995, 1996-2003)

8.1 COMPORTAMIENTO CLÍNICO, NECESIDAD DE CIRUGÍA Y MORTALIDAD SEGÚN GRUPOS DE EDAD

8.1.1 EI EN MAYORES DE 65 AÑOS

Cuando comparamos el comportamiento de las EI en este grupo de pacientes durante el primer y segundo periodo de estudio de nuestra serie observamos un menor número de complicaciones severas (cardíacas y extracardíacas) durante el periodo 1996-2003, así, de un 94% de casos que cursaron con alguna complicación severa en los primeros años pasamos a un 66% de complicaciones en los últimos años, $p < 0.05$.

Los casos que necesitaron tratamiento quirúrgico durante la fase activa de la enfermedad fueron similares en ambos periodos (41% en el primer periodo y 48% en el segundo), aunque los casos intervenidos de forma urgente fueron más frecuentes de 1987 a 1996 (71%) que a partir de 1996 hasta la actualidad (54%). Los pacientes intervenidos de forma electiva predominaron durante el segundo periodo (45%) frente al primero (28%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La necesidad de tratamiento quirúrgico pasada la fase activa de la enfermedad ocurrió en un número muy bajo de pacientes en cada periodo (1 paciente hasta 1996 y otro a partir de ese año).

La tasa de mortalidad durante la fase activa de la enfermedad en el periodo 1987-1996 fue muy alta (53%). Esta cifra se redujo de forma muy significativa durante el periodo 1996-2003 descendiendo hasta un 20% de los casos, $p < 0.01$. También se observó una reducción significativa de la mortalidad global cuando comparamos primer y segundo periodos, de tal manera que pasamos de un 66% de mortalidad global en los primeros años de estudio a un 31% en los últimos, $p < 0.01$.

La tasa de mortalidad tardía fue menor en el segundo periodo (13.5%) que en el primero (25%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. (Figs 24 y 25, TABLA 21)

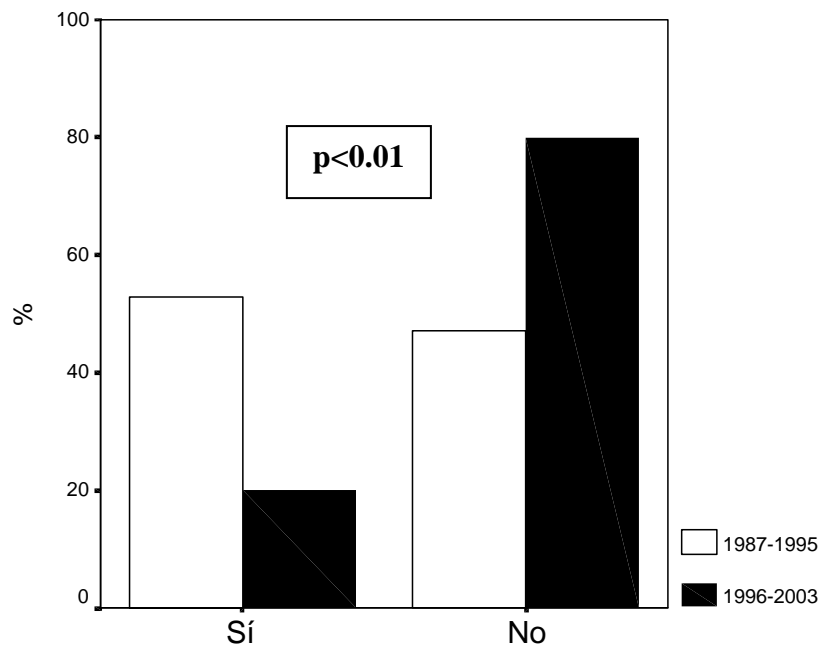


Fig 24. Mortalidad precoz en mayores de 65 años. Comparación entre periodos

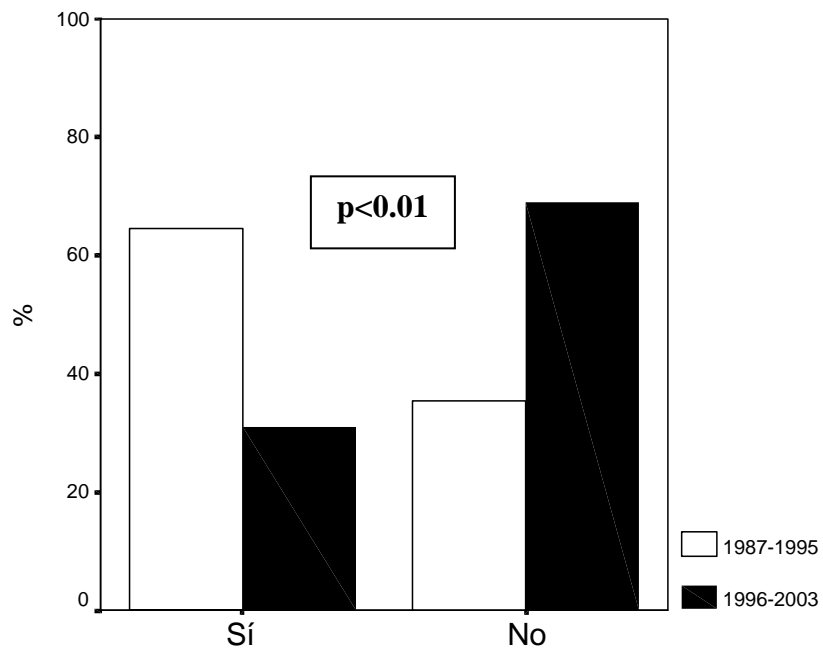


Fig 25. Mortalidad global en mayores de 65 años. Comparación entre periodos

8.1.2 EI EN MENORES DE 65 AÑOS

En los pacientes más jóvenes también se ha producido una disminución del número global de casos que presentaron alguna complicación durante la evolución de la enfermedad en el segundo periodo de estudio (82% vs 64% de complicaciones antes y después de 1996, respectivamente, $p < 0.01$).

No hubo diferencias significativas en la tasa global de pacientes intervenidos en los primeros años respecto a la actualidad (49% en el primer periodo y 43% en el segundo), aunque sí se encontraron diferencias en cuanto al momento de la cirugía, de tal manera que fueron significativamente más frecuentes las intervenciones urgentes durante los primeros años (42% antes de 1996 vs 17% a partir de este año), y las electivas en los últimos (58% antes de 1996 vs 81% en los años posteriores), $p < 0.05$. La tasa de cirugía tardía fue similar en ambos periodos (11% vs 7% en el primer y segundo periodo, respectivamente).

La mortalidad durante la fase activa de la enfermedad se ha reducido de un periodo a otro, tendiendo a alcanzar significación estadística (16% en el periodo 1987-1995 y 9% de 1996 a 2003, $p = 0.1$). También se consigue una reducción, aunque no significativa en las tasas de mortalidad global (20% vs 14% en el primer y segundo periodo, respectivamente). La mortalidad, una vez pasada la fase activa de la endocarditis sigue siendo muy reducida en ambos periodos de estudio (5% antes de 1996 y 6% posteriormente) (TABLA 21).

8.2 COMPORTAMIENTO CLÍNICO, NECESIDAD DE CIRUGÍA Y MORTALIDAD SEGÚN LA EXISTENCIA O NO DE CARDIOPATÍA PREVIA

8.2.1 EI EN AUSENCIA DE CARDIOPATÍA

Durante el primer periodo de estudio el porcentaje de pacientes diagnosticados de EI sin cardiopatía estructural fue del 17%. Esta cifra aumentó al 30% durante el segundo periodo, $p < 0.05$. La edad media de los pacientes con EI sin cardiopatía estructural fue significativamente mayor en el periodo 1996-2003 (54 ± 16 años) que en el periodo 1987-1995 (32 ± 7 años), $p < 0.001$.

En cuanto a la aparición de complicaciones severas (cardíacas y extracardíacas) éstas fueron más frecuentes en el primer periodo (85%) que en el segundo (69%), aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

La tasa de cirugía precoz en los pacientes sin cardiopatía basal fue algo menor durante el primer periodo de estudio (43%) frente al segundo (54%), sin que se alcancen diferencias significativas. Los casos intervenidos de forma urgente durante el primer periodo constituyeron un 40% de este subgrupo, aproximadamente el doble de los intervenidos de forma urgente a partir de 1996 (26%) (diferencia no significativa). Por el contrario, las intervenciones quirúrgicas electivas aumentaron durante el segundo periodo, pasando de un 60% a un 74% (esta diferencia tampoco alcanzó significación estadística).

Los enfermos que necesitaron tratamiento quirúrgico pasada la fase activa de la enfermedad en el primer y segundo periodo de estudio constituyeron un 10% y 5% de ambos subgrupos respectivamente (diferencias no significativas).

La tasa de mortalidad precoz en este subgrupo de pacientes fue muy reducida y equiparable en ambos periodos de estudio (13% y 14% pre y post 1996, respectivamente). Tampoco hubo diferencias en cuanto al número de pacientes fallecidos tras la fase activa de la enfermedad entre ambos periodos de estudio (0% y 8% de los casos en ambos periodos).

La mortalidad global de este grupo de pacientes no fue diferente de un periodo a otro de estudio para los pacientes sin cardiopatía predisponente (13% antes de 1996 y 21% a partir de esta fecha). (TABLA 22)

8.2.2 EI CON CARDIOPATÍA PREDISPONENTE

También en este subgrupo los pacientes tuvieron significativamente más edad durante el segundo periodo de estudio que durante el primero (44 ± 19 años en el primer periodo frente a 56 ± 17 años en el segundo, $p<0.001$).

Destaca un significativo mayor número de complicaciones cardíacas en los casos diagnosticados a partir de 1996 (41% durante el primer periodo vs 57% en el segundo, $p<0.05$). Sin embargo, disminuyeron las complicaciones extracardiacas durante el segundo periodo, pasando de un 48% de los casos hasta 1996 a un 32% a partir de ese año ($p<0.05$).

Se observa un número similar de pacientes sometidos a cirugía durante la fase activa de la enfermedad en ambos periodos (51% en primer periodo y 53% en el segundo), aunque cuando comparamos el momento de la cirugía, se observa un mayor porcentaje de casos intervenidos de forma urgente antes de 1996 (48% hasta 1996 y 33% a partir de ese año), frente a un mayor número de casos con intervención electiva durante el segundo periodo (52% en el primer periodo y 67% en el segundo). Esta diferencia tendió a la significación estadística ($p=0.1$). También fueron más frecuentes los casos que necesitaron cirugía una vez pasada la fase activa de la enfermedad durante el primer periodo (12%) que durante el segundo (5%), diferencia que tendió a la significación estadística, $p=0.1$.

Se consiguió una significativa reducción en la tasa de mortalidad precoz durante el segundo periodo, de tal manera que se pasó de un 24% de fallecimientos durante la fase activa de la enfermedad en el primer periodo de estudio a un 13% durante el segundo, $p<0.05$.

La mortalidad tardía, una vez superada la fase activa de la enfermedad fue baja e ambos periodos (8.5% y 9% antes y después de 1996).

La tasa de mortalidad total sufrió una reducción importante durante el segundo periodo, pasando de un 30% de los casos durante los primeros años de estudio a un 20% en los últimos, diferencia que tendió a la significación estadística, $p=0.08$. (Figs. 26 y 27, TABLA 22)

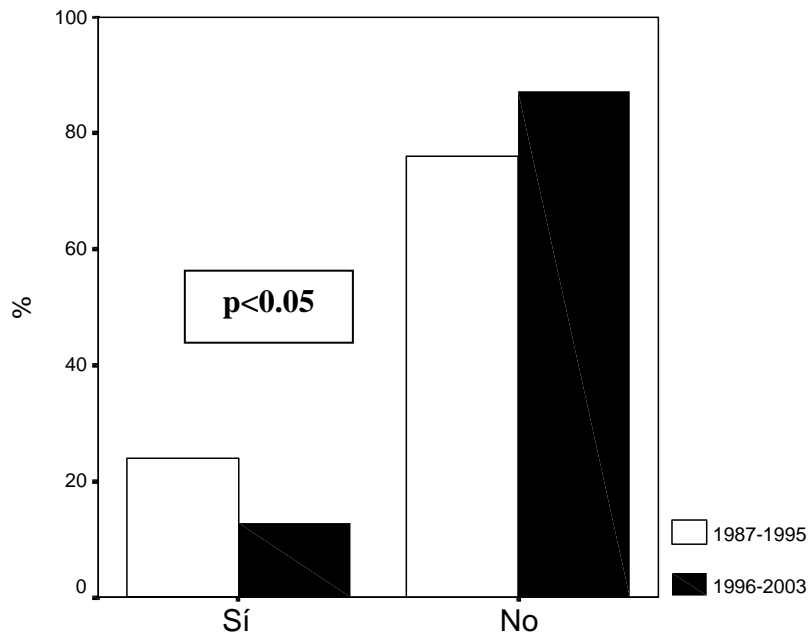


Fig 26. Mortalidad precoz en pacientes con cardiopatía previa. Comparación entre periodos

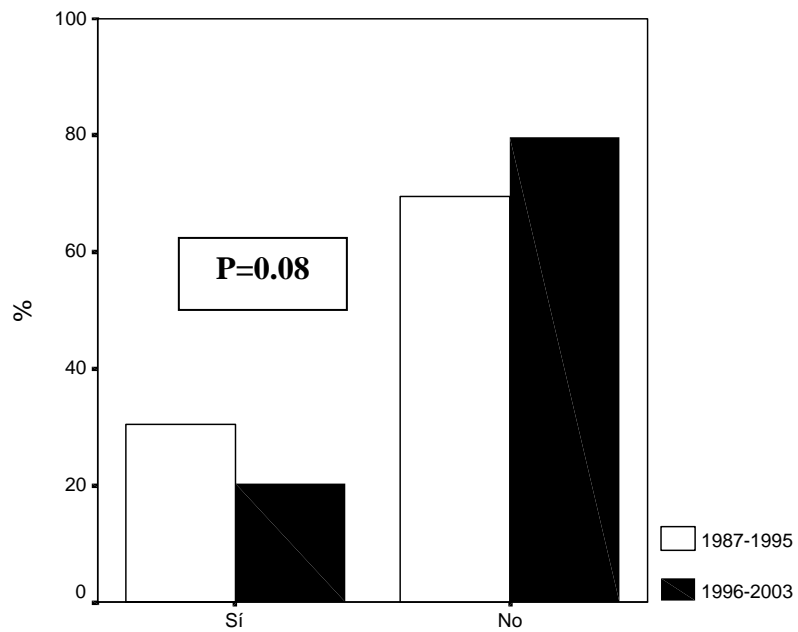


Fig 27. Mortalidad global en pacientes con cardiopatía previa. Comparación entre periodos

8.3 COMPORTAMIENTO CLÍNICO, NECESIDAD DE CIRUGÍA Y MORTALIDAD SEGÚN TIPOS Y SUBTIPOS DE EI

8.3.1 EISVN

La edad de los pacientes con EISVN durante el segundo periodo de estudio fue significativamente mayor (54 ± 18 años) que la de los pacientes del primero (38 ± 21 años), $p < 0.001$.

En conjunto, la aparición de complicaciones severas fue más frecuente durante el primer periodo, alcanzando una tasa del 80% frente al 69% objetivado durante el segundo periodo. Esta diferencia tendió a la significación estadística ($P=0.08$). Cuando hacemos la distinción entre complicaciones cardíacas y extracardíacas observamos que las primeras fueron más frecuentes durante el periodo 1996-2003 (52%) que durante los años 1987-1995 (38%) y las segundas fueron las predominantes antes de 1996 (52%). Estas diferencias tendieron a la significación estadística ($p=0.06$).

El número de pacientes intervenidos quirúrgicamente de forma precoz fue similar en ambos periodos de estudio (48% durante los primeros años y 55% en el último periodo). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al momento de la cirugía, de tal manera que de los pacientes sometidos a cirugía, se intervinieron de forma urgente un 42% en el periodo 1987-1995 y un 29% de 1996 a 2003. Por consiguiente, un 58% de los casos quirúrgicos del primer periodo y un 71% de los del segundo se intervinieron de forma electiva.

Cuando comparamos las tasas de mortalidad precoz de la EISVN en ambos periodos de estudio se observa una tendencia hacia la disminución significativa de los porcentajes de pacientes fallecidos durante la fase activa de la enfermedad. Así, desde 1987 hasta 1995 esta tasa fue del 21.5% y se redujo al 12% desde 1996 a 2003, $p=0.09$.

El número de pacientes fallecidos más allá de la fase activa de la enfermedad fue escaso en ambos periodos, sin que se objetivaran diferencias significativas entre ellos (2% y 7%, respectivamente).

Fue menor el número de pacientes con EISVN fallecidos de forma global durante el segundo periodo (18%) que durante el primero (23%) aunque esta diferencia no fue significativa. (Figs. 28 y 29, TABLA 23)

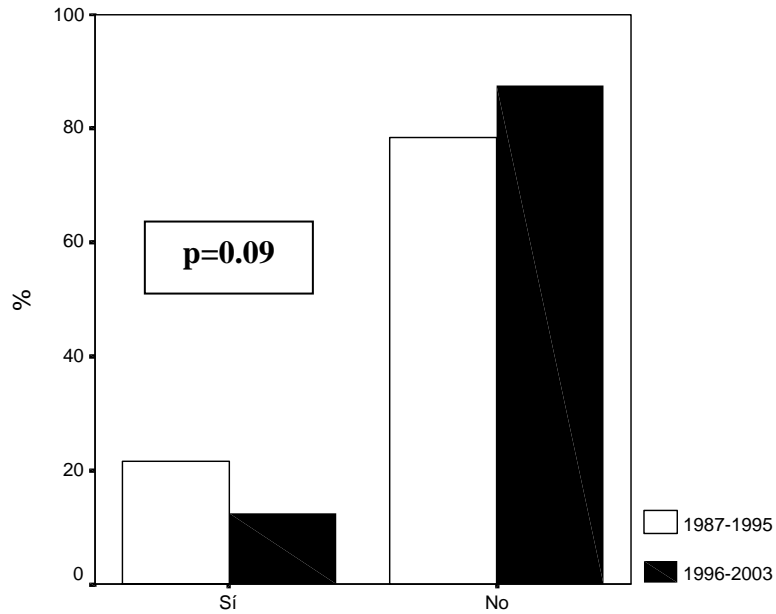


Fig 28. Mortalidad precoz en EISVN. Comparación entre periodos

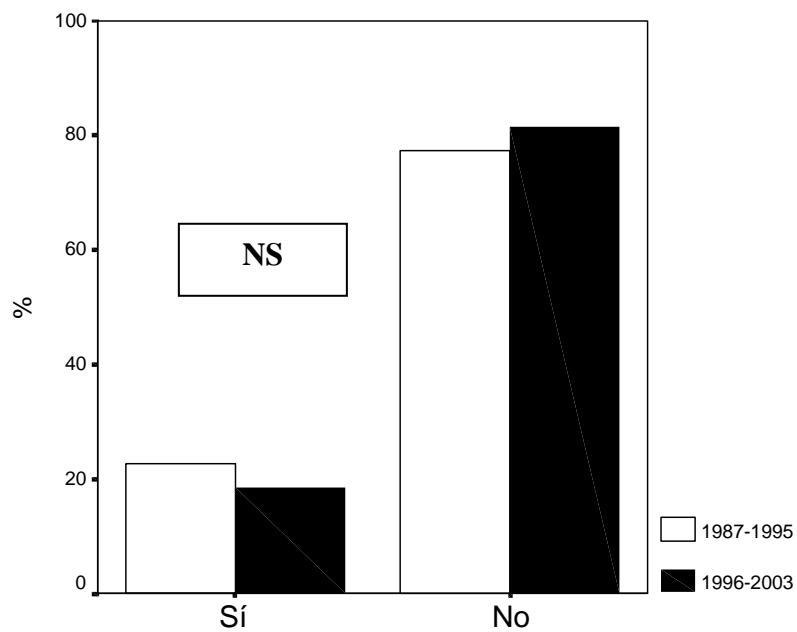


Fig 29. Mortalidad global en EISVN. Comparación entre periodos

8.3.2 EISP

Los pacientes portadores de prótesis valvulares no mostraron diferencias en cuanto a la edad entre ambos periodos, siendo la edad media de este subgrupo de 53 ± 16 años.

La evolución clínica de este subgrupo de pacientes fue diferente de un periodo de estudio a otro, de tal manera que fueron mucho más frecuentes las complicaciones severas de 1987 a 1995 (92% de los casos) que de 1996 a 2003 (57% de los pacientes), $p < 0.001$.

El número de pacientes que requirió tratamiento quirúrgico precoz fue similar en ambos periodos (53% durante el primer periodo y 50% en el segundo), pero fueron más frecuentes las intervenciones urgentes durante los primeros años del estudio (53% hasta 1995 y 35% a partir de 1996) y las electivas en los últimos (65% desde 1996 en adelante vs 47% hasta 1995). Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

La tasa de mortalidad precoz fue menor en el segundo periodo (15%) respecto al primero (22%). También disminuyó la tasa de mortalidad tardía de un periodo a otro pasando de un 22% de 1987 a 1995 a un 12% de 1996 hasta la actualidad. La mortalidad global en el primer periodo fue de un 36% y se redujo hasta un 25% en el segundo (diferencias no significativas). (TABLA 23)

8.3.2.1 EISP PRECOZ

La edad de los pacientes con infección protésica precoz fue significativamente mayor en el segundo periodo de estudio de nuestra serie (63 ± 9 años) que en el primero (48 ± 16 años), $p < 0.001$.

También fueron más frecuentes las complicaciones severas en el periodo 1987-1995 (94%) que a partir de 1996 (61%) para este subgrupo de EISP, $p < 0.05$.

El 53% de los pacientes del primer periodo de estudio se sometieron a tratamiento quirúrgico durante la fase precoz de la enfermedad, cifra similar a la observada durante el segundo periodo (55%). De los enfermos que se intervinieron en la fase precoz, un 78% en el primer periodo lo hicieron de forma urgente. Este porcentaje disminuyó hasta un 50% durante el segundo periodo (diferencia no significativa). La

tasa de cirugía tardía, una vez pasada la fase aguda fue muy baja en ambos periodos de estudio, sólo un paciente se intervino tardíamente antes de 1996 y ninguno desde 1996 hasta la actualidad.

Los pacientes fallecidos durante la fase precoz de la enfermedad hasta 1996 alcanzaron una tasa del 35%, reduciéndose esta cifra al 22% a partir de esa fecha. La tasa de mortalidad tardía también evidenció una reducción de un periodo a otro, pasando de un 27% a un 14% pre y post 1996, respectivamente. Finalmente, la mortalidad global pasó de un 53% en la primera etapa a un 33% en la segunda. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística. (Figs. 30 y 31, TABLA 24)

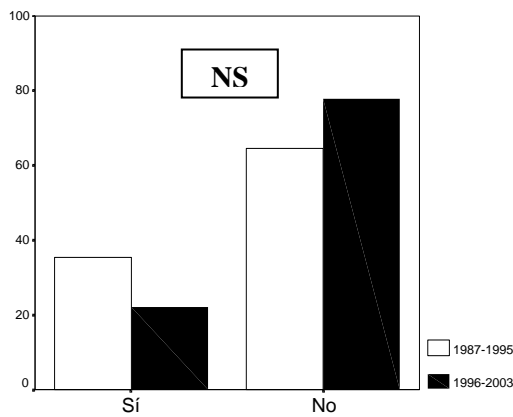


Fig 30. Mortalidad precoz en EISP precoces. Comparación entre periodos

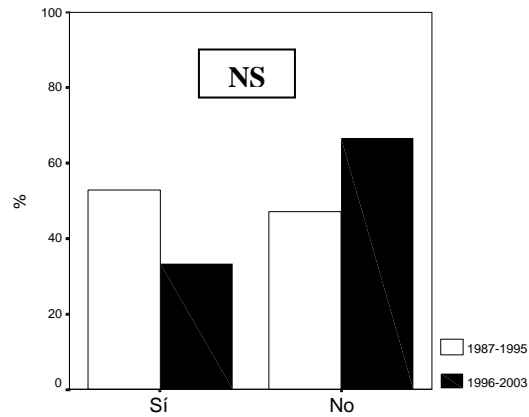


Fig 31. Mortalidad global en EISP precoces. Comparación entre periodos

8.3.2.2 EISP TARDÍAS

Al comparar la edad de los pacientes de este subgrupo durante el primer y segundo periodos no objetivamos diferencias estadísticamente significativas, rondando esta cifra en torno a 51 años.

Si que hubo diferencias entre ambos periodos en cuanto a la evolución clínica de la enfermedad, siendo más frecuentes las complicaciones severas (tanto cardiacas como extracardiacas) en los primeros años (89%) que a partir de 1996 (54%), $p < 0.05$.

La tasa de cirugía precoz no alcanzó diferencias significativas entre un periodo y otro (53% en el primero y 45% en el segundo). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al momento de la cirugía (30% de intervenciones urgentes en los primeros años y 20% a partir de 1996, frente a un 70% de intervenciones electivas en el primer periodo y 80% en el segundo).

Las cifras de mortalidad precoz y tardía fueron similares entre ambos periodos, rondando el 10% tanto durante la fase activa de la enfermedad como tras ella. La mortalidad global en el primer periodo fue del 21% y en el segundo del 18% (diferencia no significativa). (Figs. 32 y 33, TABLA 24)

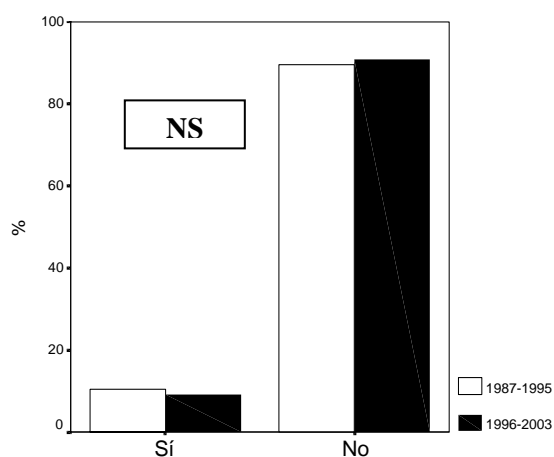


Fig 32. Mortalidad precoz en EISP tardías. Comparación entre periodos

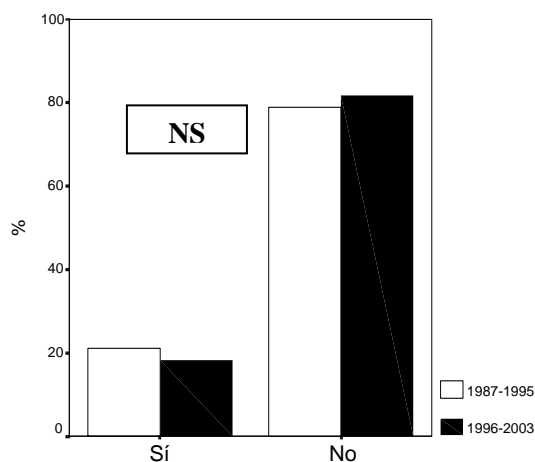


Fig 33. Mortalidad global en EISP tardías. Comparación entre periodos

TABLA 21

COMPLICACIONES, CIRUGÍA Y MORTALIDAD POR PERIODOS DE ESTUDIO SEGÚN GRUPOS DE EDAD

VARIABLES	MAYORES DE 65 AÑOS		p	MENORES DE 65 AÑOS		p
	1987-1995	1996-2003		1987-1995	1996-2003	
COMPLICACIONES SEVERAS	94%	66%	0.05	82%	64%	0.01
CIRUGÍA PRECOZ						
-SI	41%	48%	NS	49%	43%	NS
-Urgente	71%	54%	NS	42%	17%	0.05
-Electiva	28%	45%	NS	58%	81%	0.05
MORTALIDAD						
-Precoz	53%	20%	0.01	16%	9%	0.1
-Global	66%	31%	0.01	20%	14%	NS
-Tardía	25%	13.5%	NS	5%	6%	NS

NS: no significativo

TABLA 22

COMPLICACIONES, CIRUGÍA Y MORTALIDAD POR PERIODOS EN PACIENTES CON Y SIN CARDIOPATÍA PREDISPONENTE

VARIABLES	AUSENCIA CARDIOPATÍA		p	CARDIOPATÍA PREDISPONENTE		p
	1987-1995	1996-2003		1987-1995	1996-2003	
COMPLICACIONES SEVERAS						
-SI	85%	69%	NS	83%	63.5%	0.01
-Cardiacas	35%	44%	NS	41%	57%	0.05
-Extracardiacas	55%	42%	NS	48%	32%	0.05
CIRUGÍA PRECOZ						
-SI	43%	54%	NS	51%	53%	NS
-Urgente	40%	26%	NS	48%	33%	0.1
-Electiva	60%	74%	NS	52%	67%	0.1
MORTALIDAD						
-Precoz	13%	14%		24%	13%	0.05
-Global	13%	21%	NS	30%	20%	0.08
-Tardía	0%	8%		8.5%	9%	NS

NS: no significativo

TABLA 23

COMPLICACIONES, CIRUGÍA Y MORTALIDAD POR PERIODOS EN EISVN Y EISP

VARIABLES	EISVN		p	EISP		p
	1987-1995	1996-2003		1987-1995	1996-2003	
COMPLICACIONES SEVERAS						
-SI	80%	69%	0.08	92%	57%	0.01
-Cardiacas	38%	52%	0.06	42%	47%	NS
-Extracardiacas	52%	37%	0.06	44%	32.5%	NS
CIRUGÍA PRECOZ						
-SI	48%	55%	NS	53%	50%	NS
-Urgente	42%	29%	NS	53%	35%	NS
-Electiva	58%	71%	NS	47%	65%	NS
MORTALIDAD						
-Precoz	21.5%	12%	0.09	22%	15%	NS
-Global	23%	18%	NS	36%	25%	NS
-Tardía	2%	7%	NS	22%	12%	NS

EISVN: Endocarditis sobre válvula nativa

EISP: Endocarditis sobre prótesis

NS: no significativo

TABLA 24

COMPLICACIONES, CIRUGÍA Y MORTALIDAD POR PERIODOS EN SUBTIPOS DE EISP

VARIABLES	EISP PRECOZ		p	EISP TARDÍA		p
	1987-1995	1996-2003		1987-1995	1996-2003	
COMPLICACIONES SEVERAS						
-SI	94%	61%	0.05	89%	54%	0.05
-Cardiacas	65%	44%	NS	21%	50%	0.05
-Extracardiacas	23%	50%	0.1	63%	18%	0.01
CIRUGÍA PRECOZ						
-SI	53%	55%	NS	53%	45%	NS
-Urgente	78%	50%	NS	30%	20%	NS
-Electiva	22%	50%	NS	70%	80%	NS
MORTALIDAD						
-Precoz	35%	22%	NS	11%	9%	NS
-Global	53%	33%	NS	21%	18%	NS
-Tardía	27%	14%	NS	11%	10%	NS

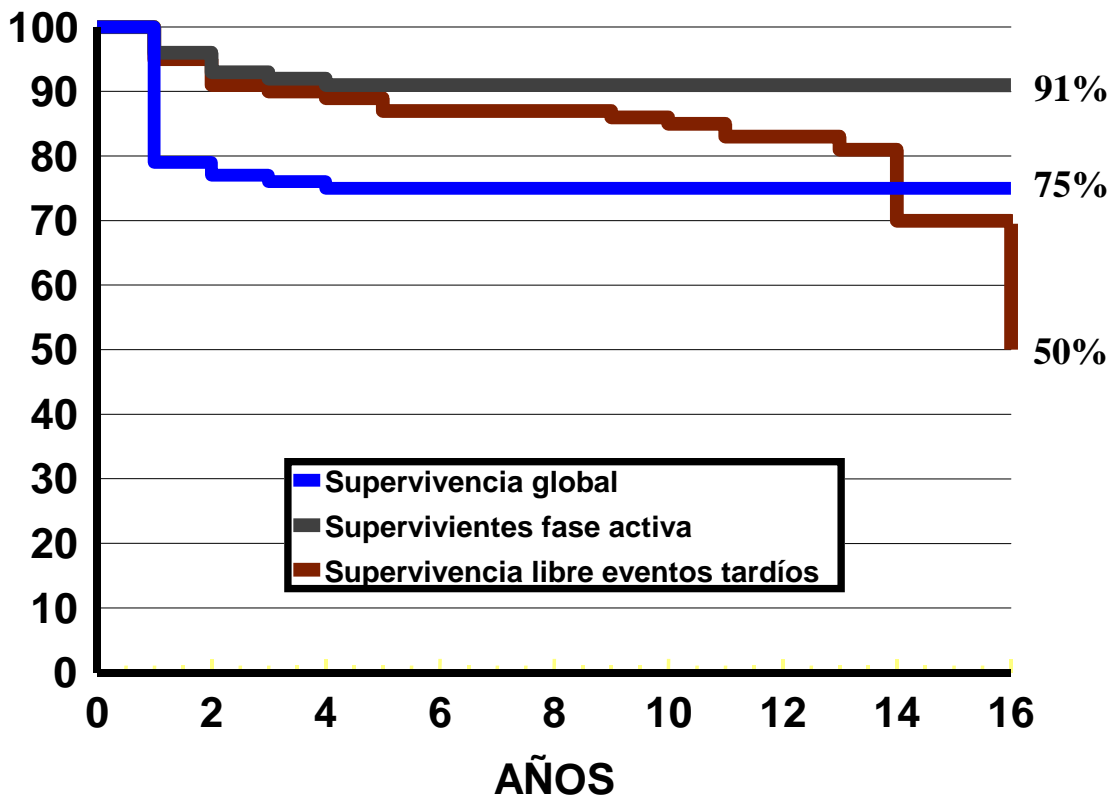
NS: no significativo

9. SUPERVIVENCIA

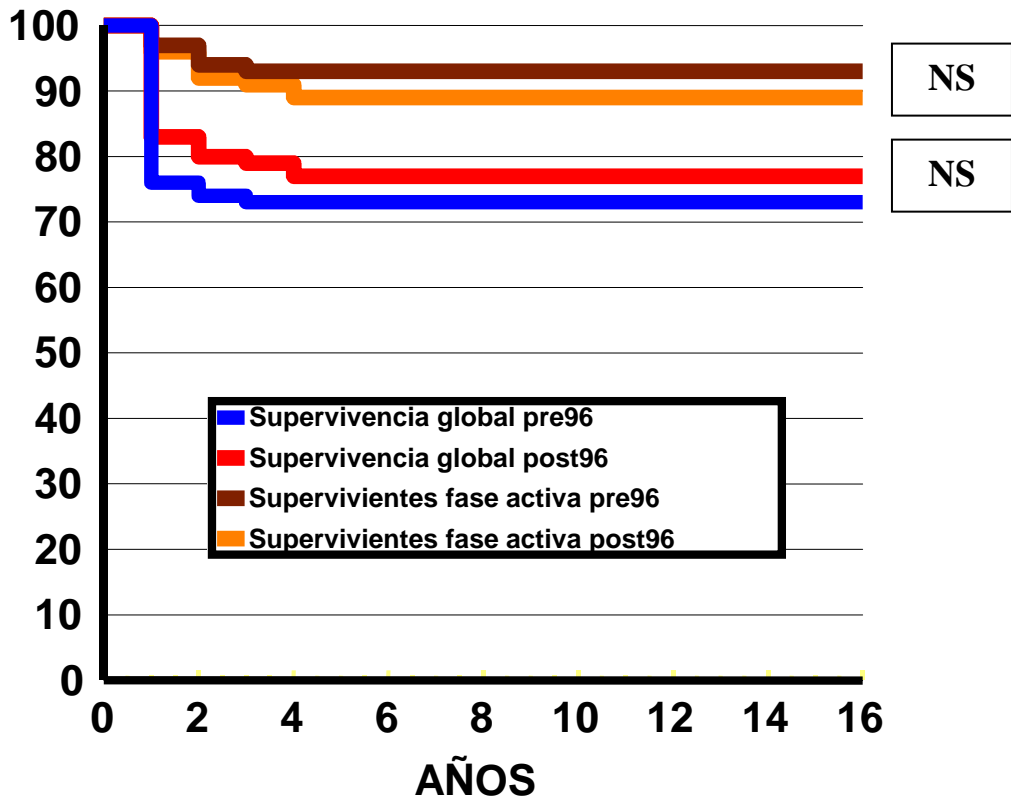
La supervivencia acumulada global de los pacientes de nuestra serie ha sido del 84% al mes de diagnóstico, del 79% al año, del 76% a los 3 años y del 75% desde los 4 hasta los 16 años y medio.

Excluyendo los fallecidos durante la fase activa de la enfermedad, la supervivencia acumulada de nuestros pacientes fue del 96% al año, del 93% a los 2 años, del 92% a los 3 años y del 91% desde los 4 años en adelante.

La probabilidad de supervivencia libre de cirugía tardía para nuestros enfermos fue del 94% al año, del 91% a los 2 años, del 90% a los 3 años, del 89% a los 4 años, del 70% a los 14 años y del 50% a los 16 años de seguimiento.



Al analizar la supervivencia global por periodos de estudio no se aprecian diferencias significativas entre 1987-1995 y 1996-2003. Tampoco existen diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de estar vivo una vez superada la fase activa de la enfermedad.



Sí encontramos diferencias en cuanto a la supervivencia en la fase activa de la enfermedad, de tal manera que en el primer periodo esta probabilidad era del 78% al año y en el segundo ascendió al 87% ($p < 0.05$) (Fig 34). También se observaron diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia a largo plazo libre de eventos entre ambos grupos, pasando de un 53% de pacientes libres de eventos durante el primer periodo hasta un 80% en el segundo ($p < 0.05$).

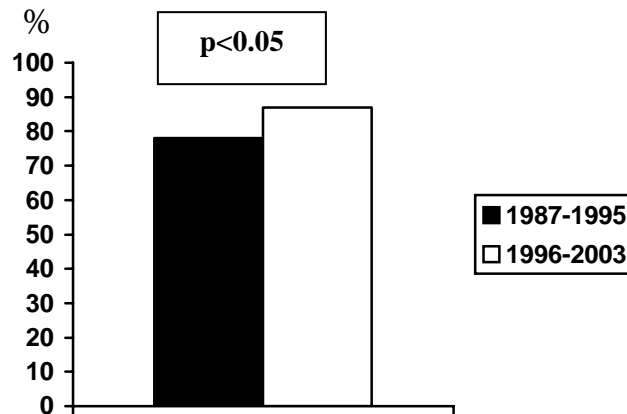
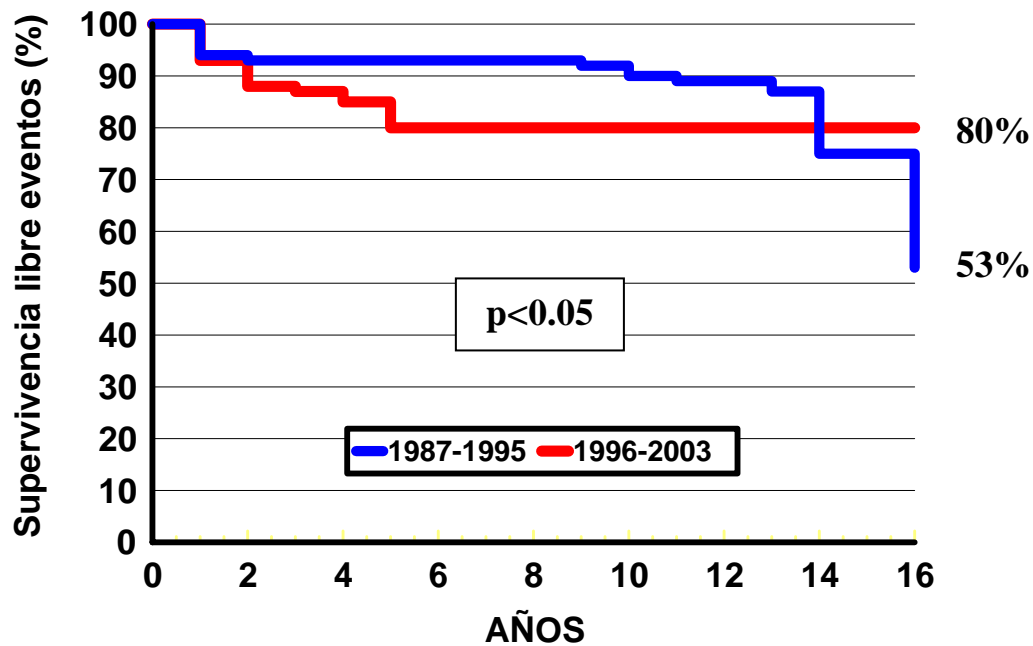
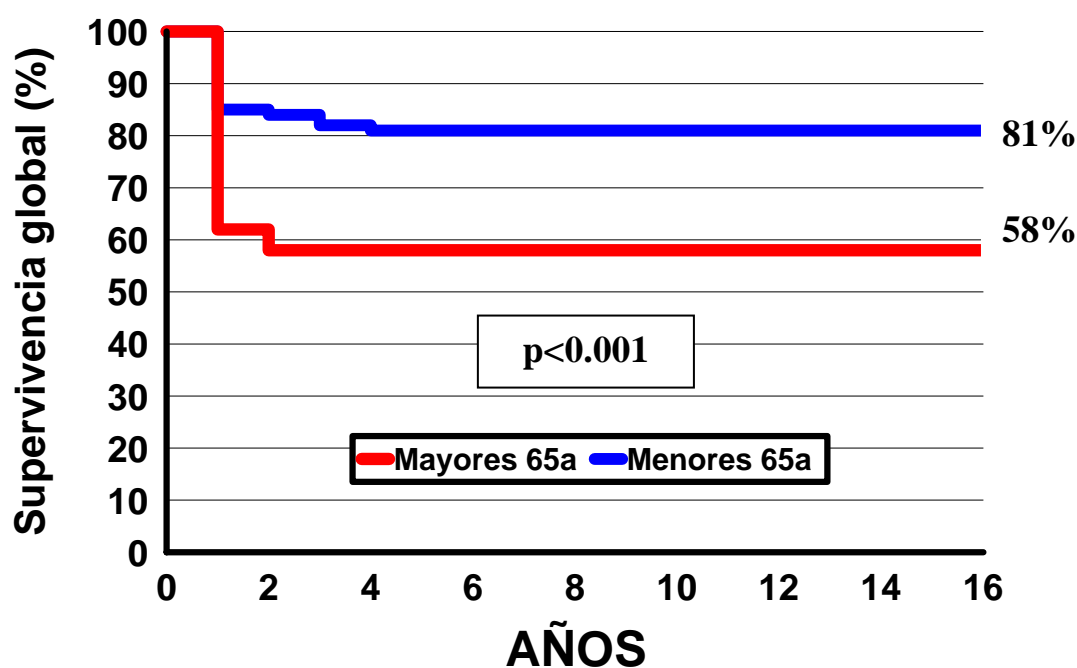


Fig 34. Probabilidad de supervivencia a la fase activa. Comparación entre periodos

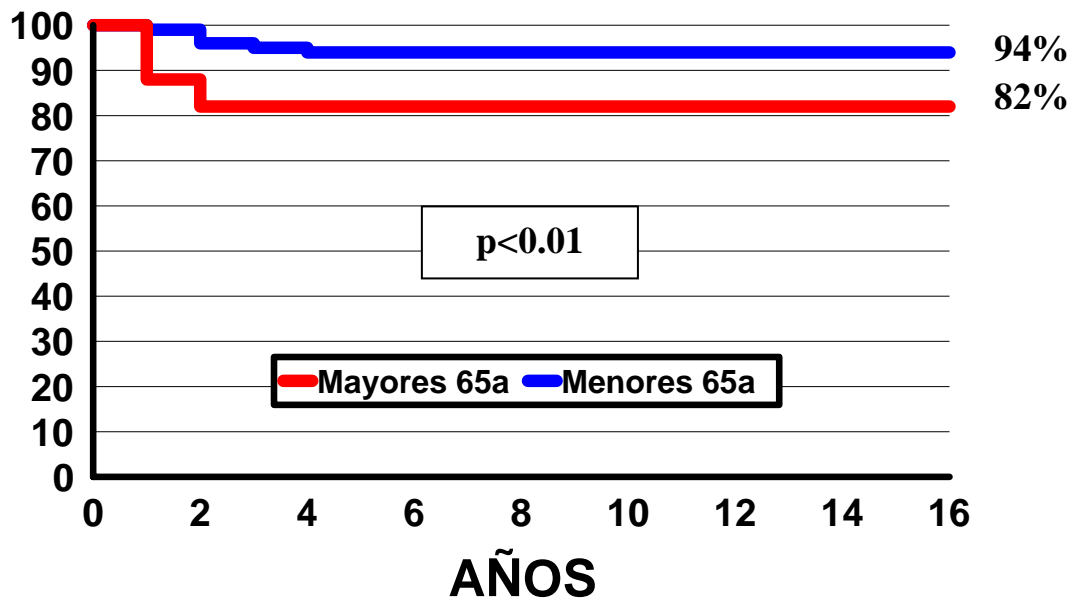


9.1 SUPERVIVENCIA SEGÚN GRUPOS DE EDAD

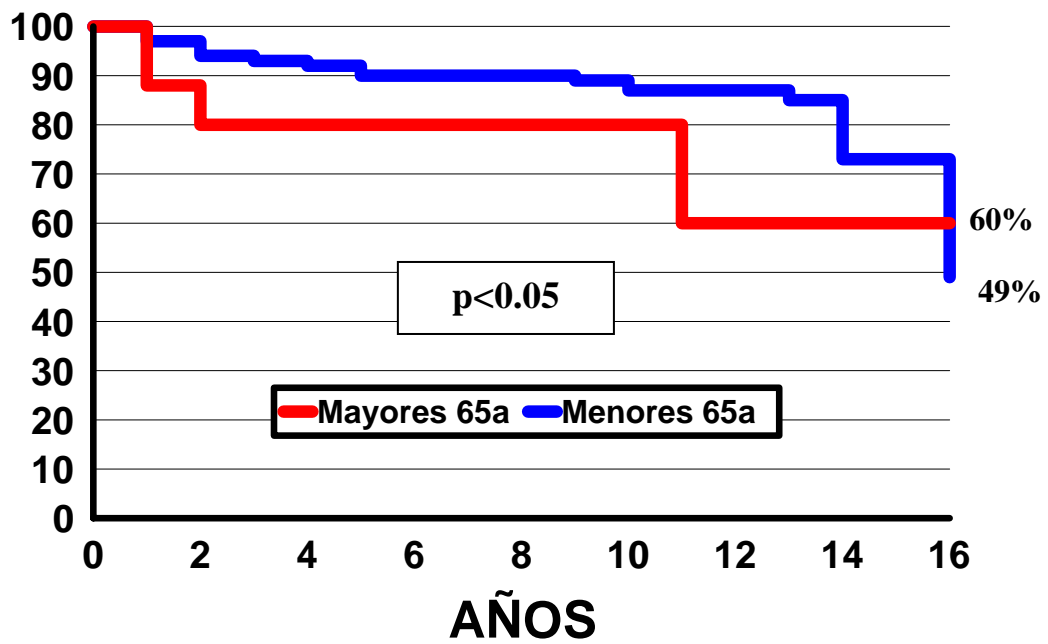
La supervivencia global en los pacientes mayores de 65 años fue del 62% el primer año y del 58% desde el segundo año hasta el final del seguimiento. En los menores de esa edad la supervivencia global fue del 85% al año, del 84% a los 2 años y del 81% desde el quinto año en adelante. Las diferencias entre ambas curvas es muy significativa ($p<0.001$). También se hallaron diferencias muy significativas en las curvas de supervivencia tardía entre ambos grupos de edad, de tal manera que la probabilidad de supervivencia superada la fase aguda de la enfermedad en el grupo mayor de 65 años fue del 88% al año y del 82% a los 2 años, manteniéndose esta cifra constante hasta el final del seguimiento y en el grupo de pacientes menores de 65 años esta probabilidad supervivencia alcanzó el 99% al año, el 96% a los 2 años y el 94% desde los 4 años hasta el final del seguimiento ($p<0.01$). La probabilidad de supervivencia libre de eventos tardíos a largo plazo en los mayores de 65 años fue del 88% al año, del 80% desde los 2 hasta los 11 años de seguimiento, reduciéndose esta cifra hasta un 60% a partir de los 11 hasta los 16 años de seguimiento total. En los menores de 65 años, esta supervivencia al año fue del 97%, del 94% a los 2 años, del 87% a los 11 años, reduciéndose hasta el 49% a los 16 años de seguimiento. Las diferencias entre ambas curvas fue significativa ($p<0.05$).



Supervivencia tras fase activa (%)

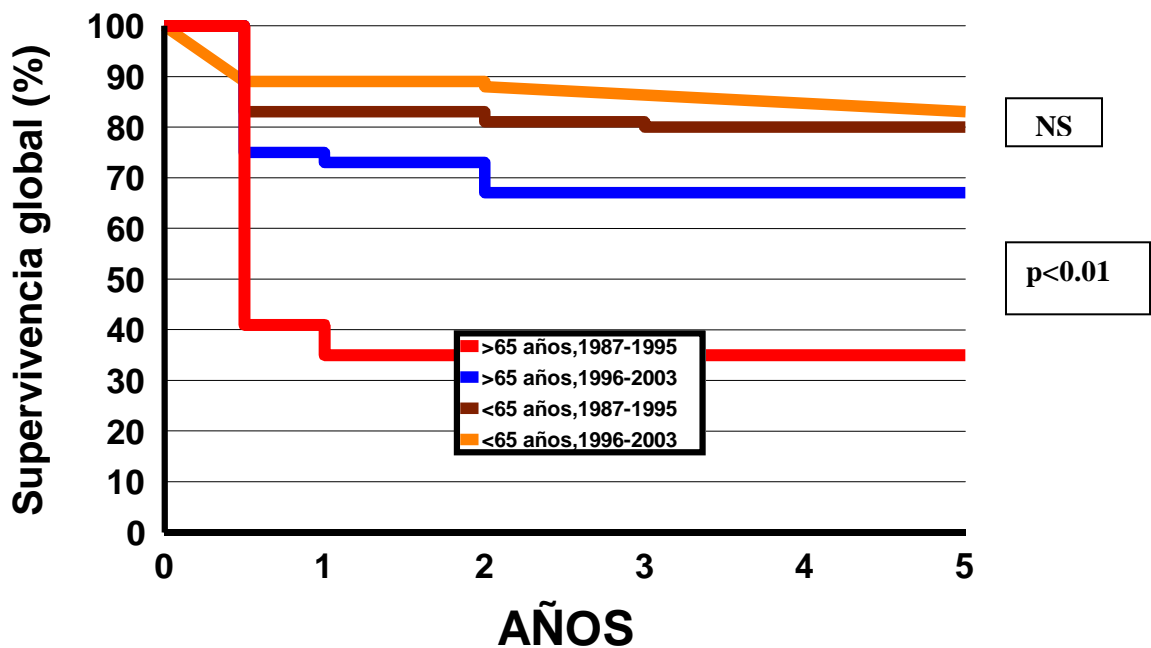


Supervivencia libre eventos (%)

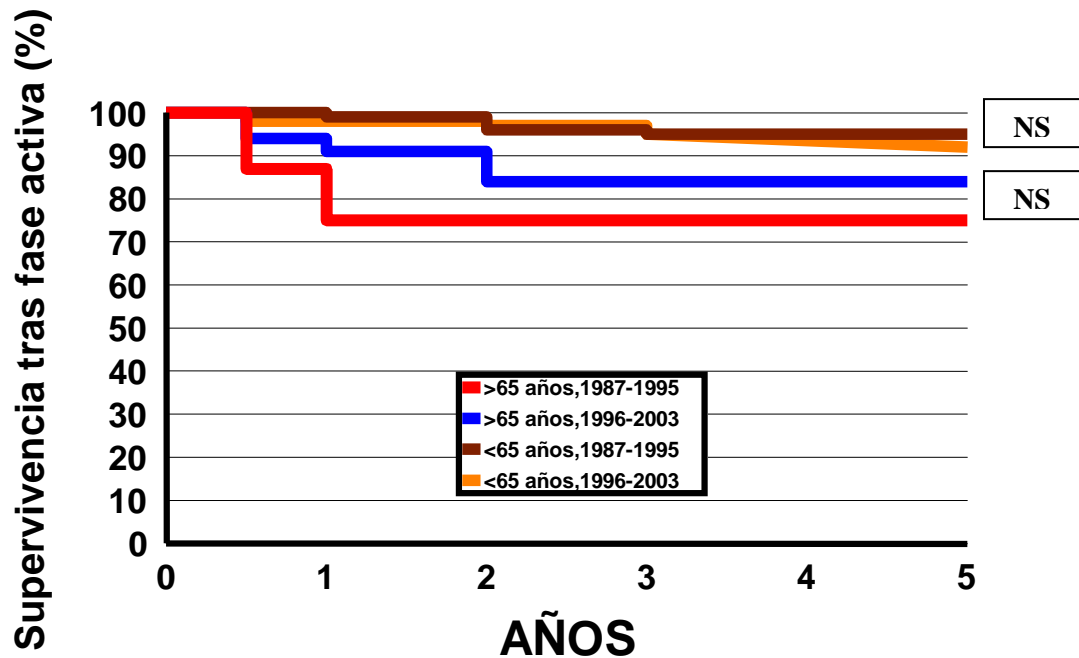


Cuando realizamos la comparación entre periodos de estudio observamos que la supervivencia global de los pacientes mayores de 65 años a los 5 años de seguimiento fue significativamente mayor durante los últimos años respecto a los primeros. Así, sólo el 35% de los pacientes del primer periodo sobrevivió al primer año de seguimiento, manteniéndose esta cifra estable durante los siguientes 4 años, mientras que en el segundo periodo hasta el 73% de los pacientes sobrevivió al primer año y el 67% del segundo al quinto año de seguimiento, ($p<0.01$).

No fue significativa la diferencia en las curvas de supervivencia global de los pacientes más jóvenes antes y después de 1996 (80% de supervivencia a los 5 años durante el primer periodo y 83% durante el segundo).



Una vez superada la fase activa de la enfermedad tampoco se encontraron diferencias significativas entre periodos de estudio en las curvas de supervivencia de los pacientes mayores de 65 años ni en los de menor edad.

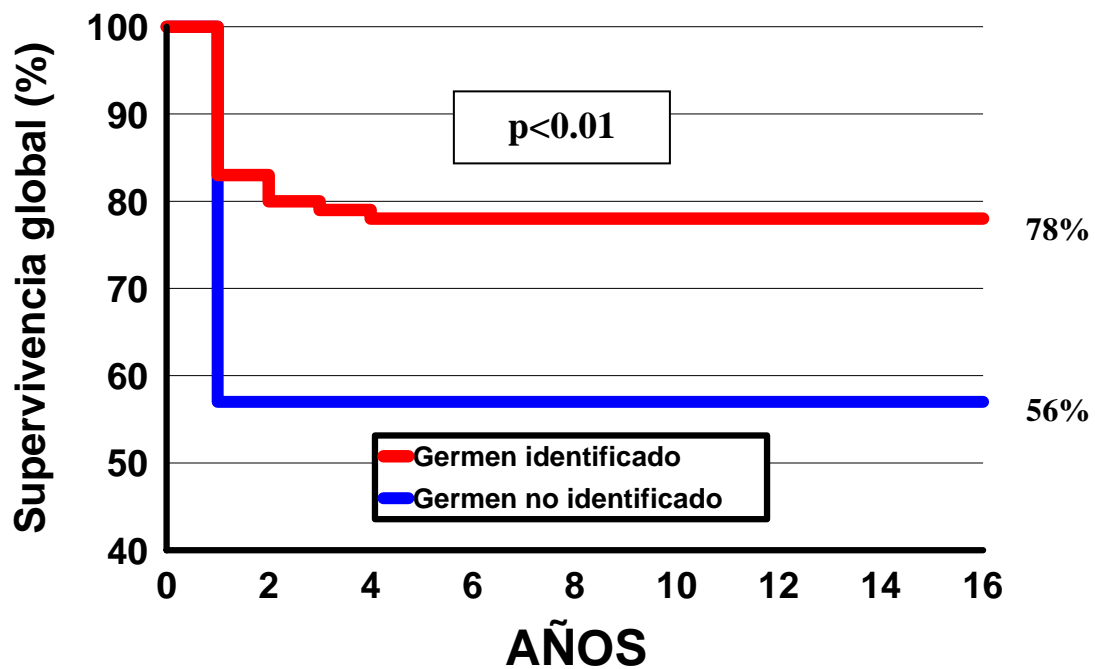


9.2 SUPERVIVENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

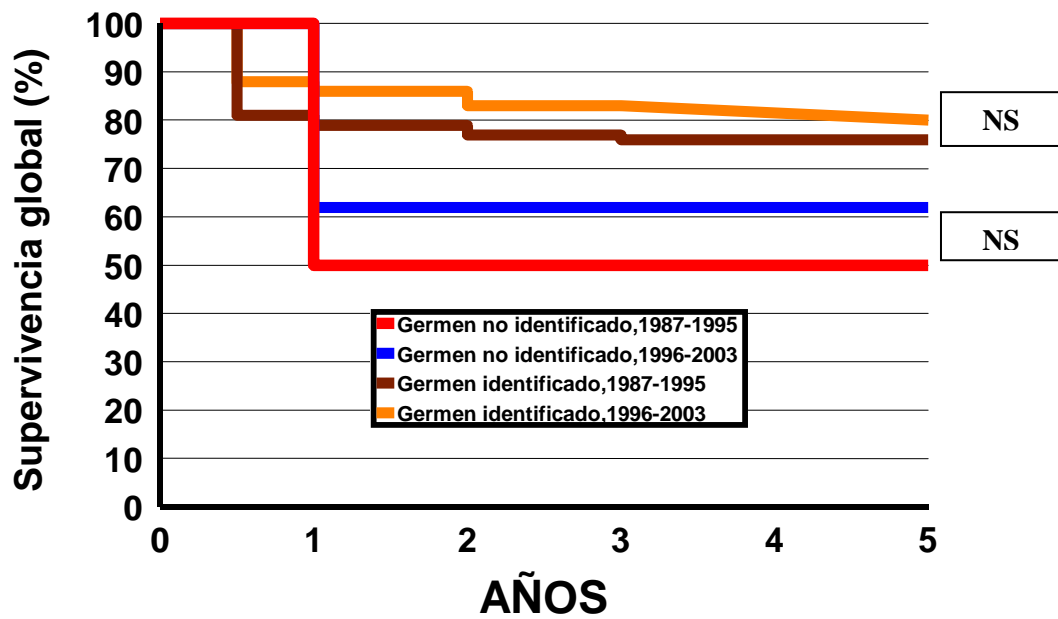
Las curvas de supervivencia global y tardía según la localización de la infección no mostraron diferencias estadísticamente significativas, aunque sí que se observaron diferencias en cuanto a la probabilidad de supervivencia libre de cirugía, de tal manera que las EI derechas presentaron una mayor probabilidad de eventos a largo plazo, comparadas con las de localización izquierda (33% de probabilidad de supervivencia libre de eventos tardíos al final del seguimiento para las EI derechas frente a un 53% en los casos de EI de localización mitral y un 60% en las EI aórticas, $p < 0.05$).

9.3 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL GERMEN CAUSAL

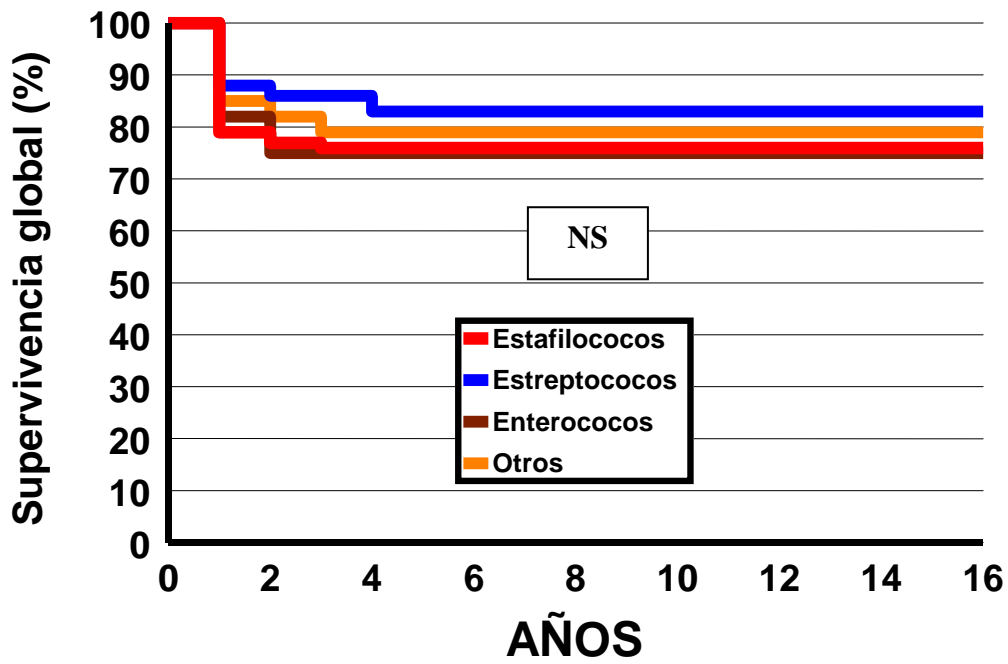
En los casos en los que se consiguió identificar el germen causante de la enfermedad la supervivencia global fue del 83% al año, del 80% a los 2 años y del 78% a los 4 hasta los 16 años. Esta cifra se redujo al 56% desde el primer año hasta el final del seguimiento en los pacientes en los que no se logró identificar el microorganismo causal, siendo la diferencia entre ambas curvas estadísticamente muy significativa ($p < 0.01$). No hubo diferencias significativas en probabilidad de supervivencia una vez pasada la fase activa de la enfermedad (supervivencia tardía) ni en la probabilidad de supervivencia libre de eventos a largo plazo entre ambos grupos.



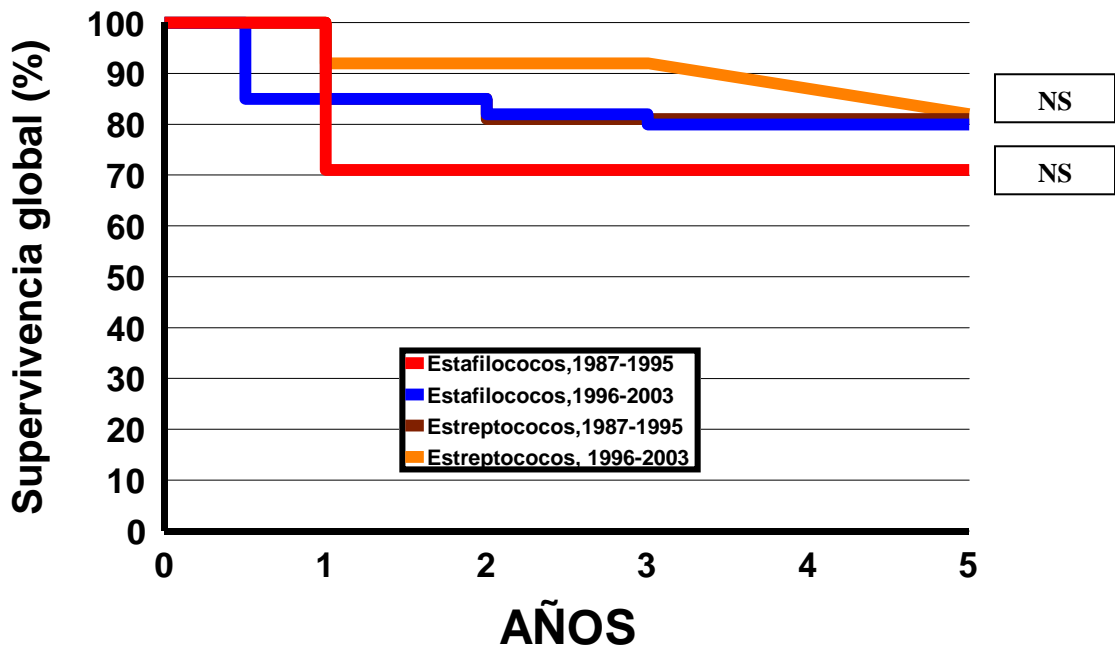
La probabilidad de supervivencia global durante el segundo periodo para los pacientes con hemocultivos negativos fue algo mayor que durante el primero, (del 50% los 5 años para los pacientes del periodo 1987-1995 y del 62% para los del periodo 1996-2003), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Lo mismo ocurrió para el grupo de pacientes en los sí se aisló el microorganismo causal (76% de supervivencia global a los 5 años durante el primer periodo y 80% durante el segundo).



Cuando se consiguió aislar el germen causante de la infección, no hubo diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia, siendo la supervivencia global, la supervivencia tras la fase activa de la enfermedad y la probabilidad de supervivencia libre de eventos a largo plazo similar en los casos de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y otros gérmenes (*Coxiella*, *Brucella* y hongos).

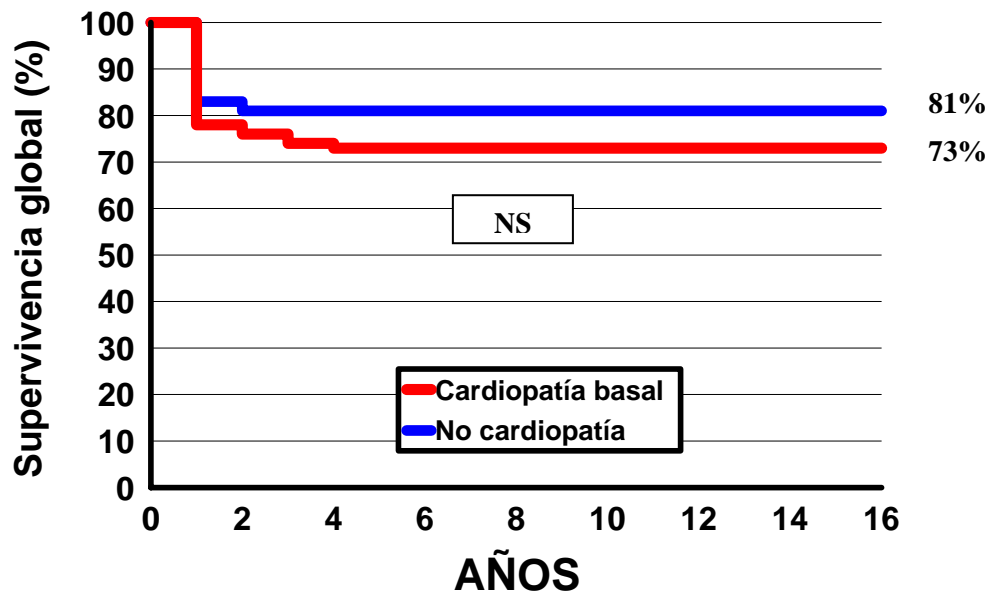


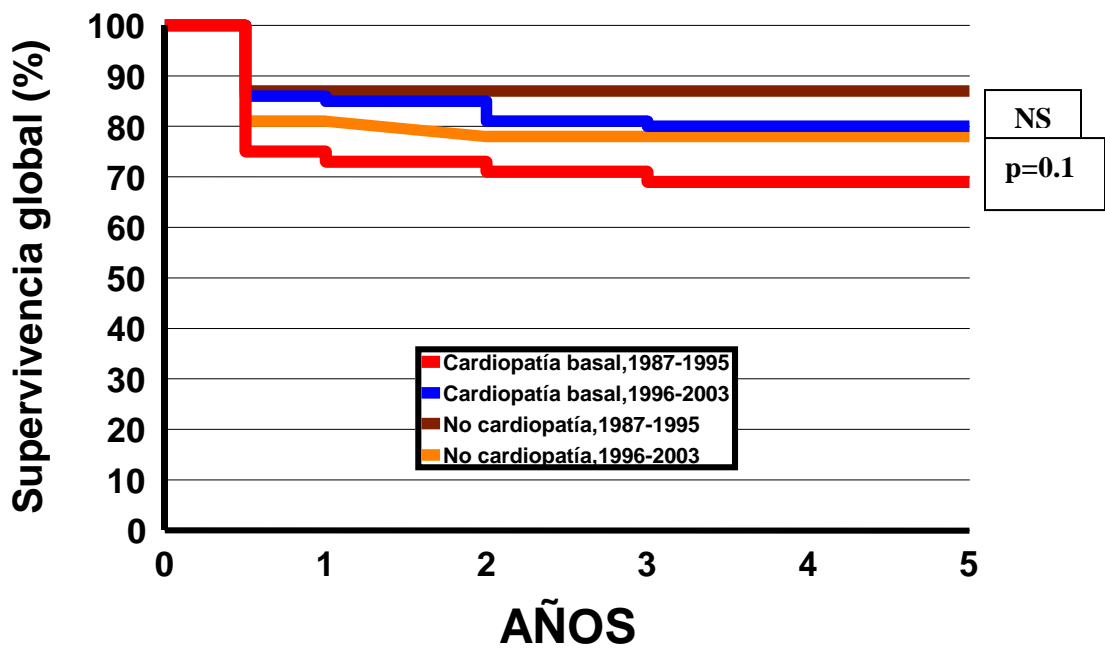
Tampoco fueron significativas las diferencias entre periodos de las curvas de supervivencia global a los 5 años de seguimiento de los pacientes con El estafilocócica y estreptocócica.



9.4 SUPERVIVENCIA SEGÚN CARDIOPATÍA BASAL

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la probabilidad de supervivencia global y tardía así como la de supervivencia libre de eventos en los pacientes sin cardiopatía de base frente a los que sí presentaban lesión cardíaca predisponente.

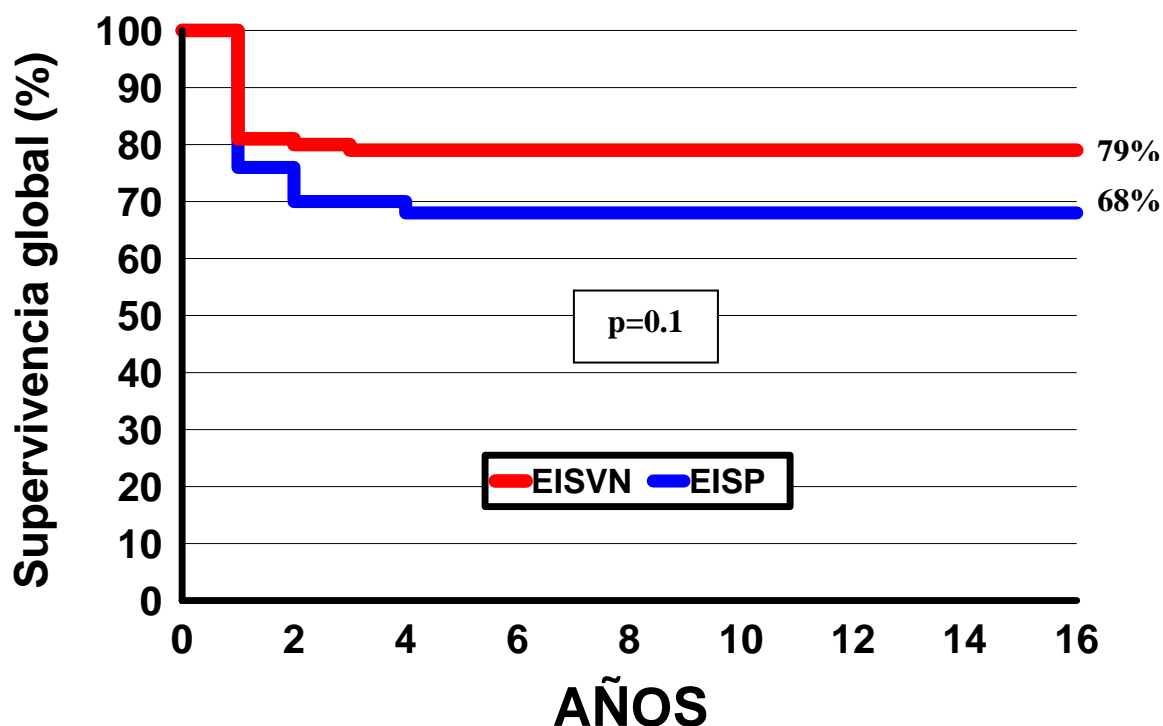


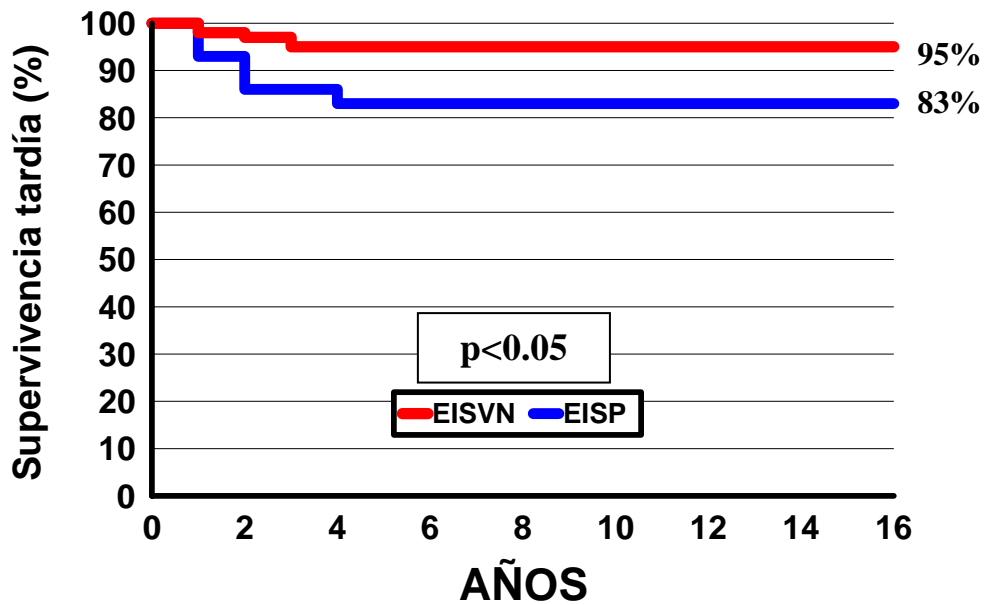


La probabilidad de supervivencia global a los 5 años para los pacientes con EI sobre una cardiopatía de base ha aumentado durante los últimos años de estudio con una tendencia a la significación estadística. Así, la probabilidad de supervivencia durante el primer periodo para estos pacientes fue del 73% al año, del 71% a los 2 años y del 69% desde los 3 a los 5 años de seguimiento, ascendiendo durante el segundo periodo al 85% al año, 81% a los 2 años y 80% desde los 3 a los 5 años, $p=0.1$. No se observaron diferencias significativas en las curvas de supervivencia del grupo de pacientes sin cardiopatía estructural entre ambos periodos de estudio.

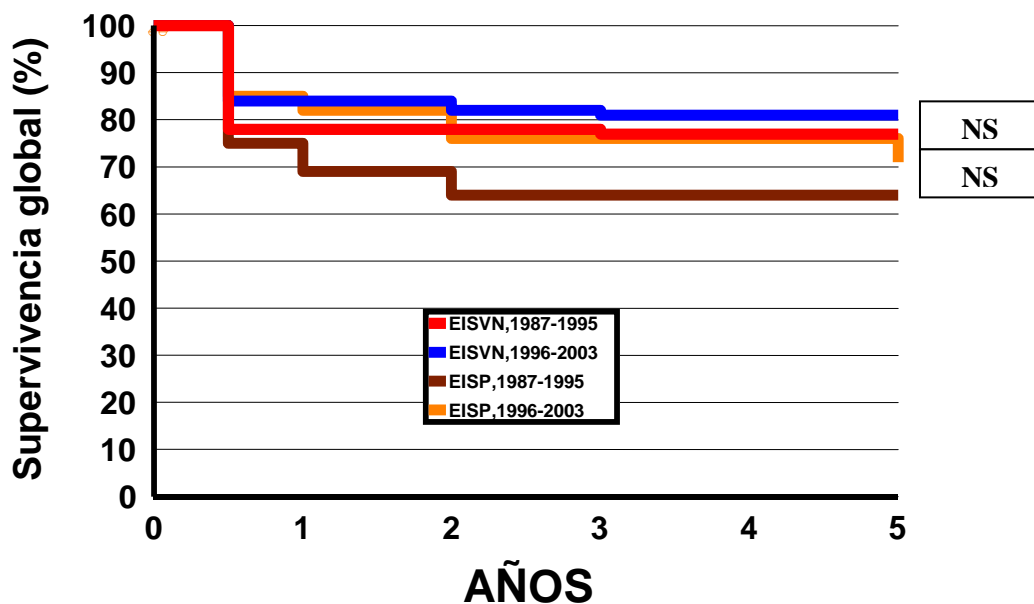
9.5 SUPERVIVENCIA SEGÚN TIPOS Y SUBTIPOS DE EI

La probabilidad de supervivencia global de las EISVN al año de seguimiento fue del 81%, del 80% a los 2 años y del 79% a los 3 años, manteniéndose esta cifra constante hasta el final del seguimiento. En las EISP estos porcentajes fueron menores con tendencia a alcanzar diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores observados en el grupo de EISVN. Así, la probabilidad de supervivencia global en las EISP al año fue del 75%, bajando al 69% a los dos años y al 68% a los 4 años, cifra que se mantuvo constante hasta el final del seguimiento ($p=0.1$). Las curvas de supervivencia de los pacientes que superaron la fase activa de la enfermedad también mostraron diferencias estadísticamente significativas: al año de seguimiento la probabilidad de supervivencia de los casos de EISVN supervivientes a la fase activa de la enfermedad fue del 98% al año de seguimiento, del 97% a los dos años y del 95% desde los 3 años en adelante; en el grupo de EISP estas cifras fueron del 93% el primer año, bajando hasta el 85% a los dos años y al 83% desde los 4 años hasta el final del seguimiento ($p<0.05$). La probabilidad de supervivencia libre de eventos a largo plazo fue menor en el grupo de las EISP (48% al final del seguimiento) que en el grupo de EISVN (69%) aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

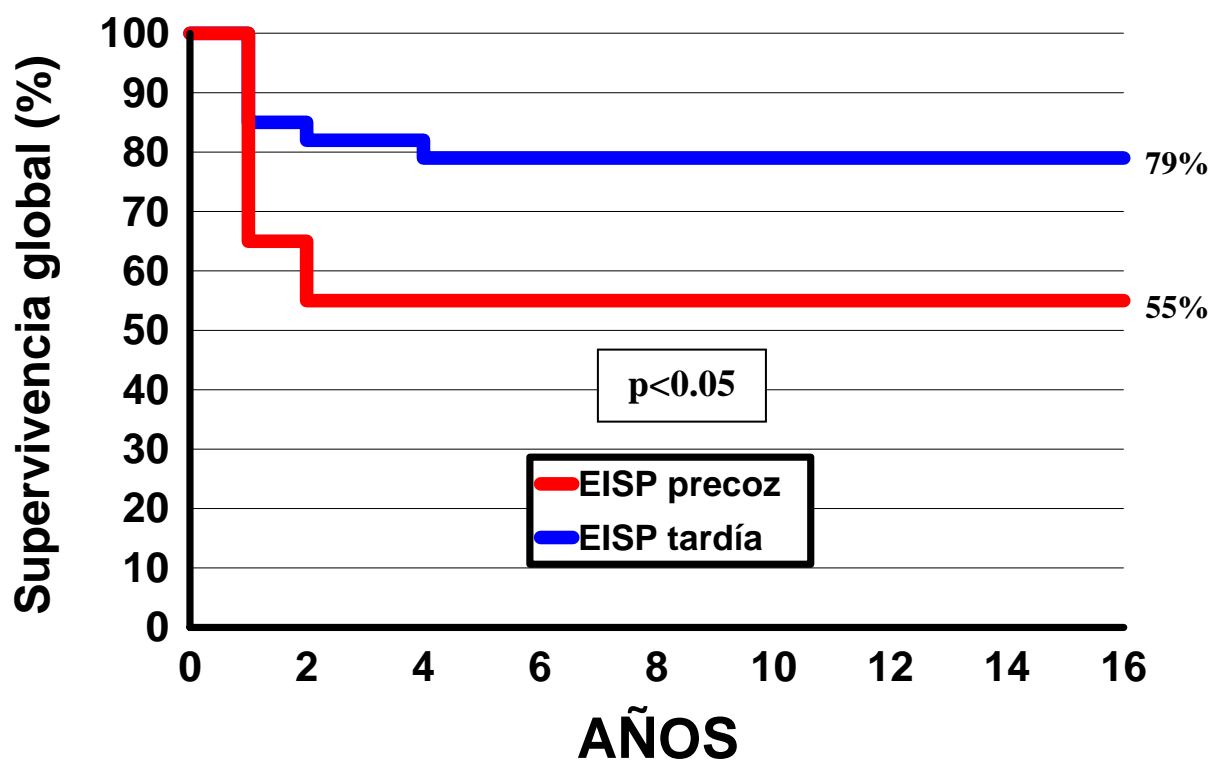




Cuando se comparan las curvas de supervivencia global a los 5 años de seguimiento en el grupo de pacientes con EISVN no se observan diferencias significativas entre ambos periodos de estudio, de tal manera que en los primeros años la probabilidad de supervivencia para estos pacientes fue del 77% y en los últimos del 81%. Lo mismo ocurrió en el grupo de pacientes con EISP, en los que la supervivencia a los 5 años durante el primer periodo fue del 64% y durante el segundo del 71%.

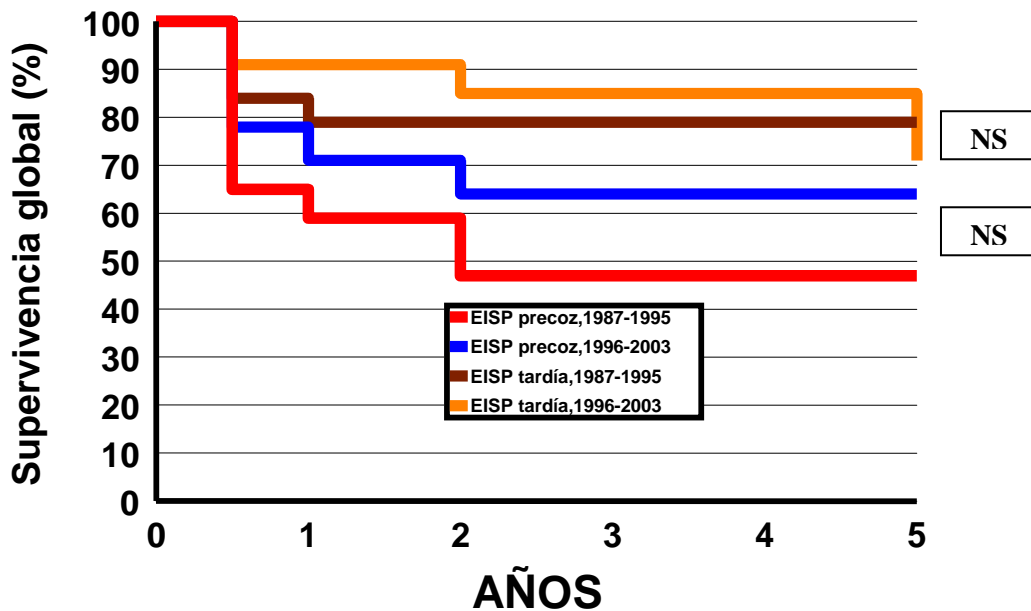


Atendiendo a los subtipos de EISP, la probabilidad de supervivencia global para las formas precoces de infección valvular fue significativamente menor que para las formas tardías, de tal manera que año de seguimiento la probabilidad de supervivencia para las primeras fue de un 65% frente a un 85% para las segundas, a los dos años este porcentaje bajó al 55% en las formas precoces frente a un 82% observado en las formas tardías. Este 55% se mantuvo constante en las formas precoces hasta el final del seguimiento y contrastó con un 79% de probabilidad de supervivencia en las EISP tardías al final del seguimiento de nuestra serie ($p < 0.05$). No hubo diferencias significativas en las curvas de supervivencia tardía entre ambos subtipos en los pacientes que superaron la fase activa de la enfermedad ni en la probabilidad de supervivencia libre de eventos a largo plazo.



La supervivencia global a los 5 años de seguimiento para las EISP precoces ha sufrido un incremento en los últimos años de estudio respecto a los primeros, de tal manera que pasamos de una probabilidad de estar vivo del 59% al año y del 47% desde los 2 a los 5 años de seguimiento durante el primer periodo al 71% al año y al 64% desde los 2 a los 5 años durante el segundo periodo (diferencia no significativa).

No hubo diferencias en cuanto a la probabilidad de supervivencia entre periodos para el grupo de EISP tardías, siendo la supervivencia a los 5 años en el primer periodo del 79% y del 71% durante el segundo.



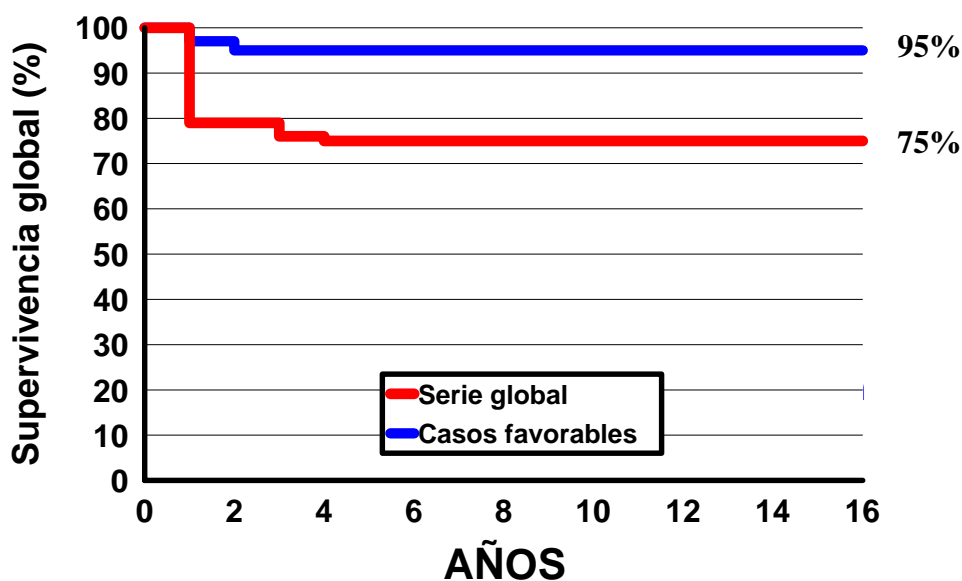
9.6 FACTORES PRONÓSTICOS PREDICTORES DE MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA EN LOS “CASOS FAVORABLES” DE EI

El análisis multivariable obtenido mediante el modelo de regresión de Cox demostró que los factores predictores independientes de mortalidad global en los pacientes de nuestra serie son los siguientes: 1) EI previa, 2) Aparición de complicaciones severas en la evolución de la enfermedad, 3) Imposibilidad de identificación del microorganismo causal en los hemocultivos y 4) Edad superior a 65 años. (TABLA 25).

VARIABLE	$\beta \pm SE$	Exp (β)	IC 95% para Exp (β)	Wald	p
EI previa	1.4 \pm 0.4	4.09	1.86-9.02	12.25	0.001
Compl. severas	1.65 \pm 0.52	5.21	1.88-14.45	10.06	0.01
Mayores 65 años	1.07 \pm 0.28	2.91	1.68-5.05	14.5	0.001
Germen no identificado	0.91 \pm 0.32	2.5	1.31-4.75	7.84	0.01

TABLA 25. Factores predictores independientes de mortalidad global.

($\beta \pm SE$: coeficiente $\beta \pm$ Error estándar, Exp(β): exponencial de β , IC 95% para Exp(β): índice de confianza para exponencial de β).



Cuando construimos la curva de supervivencia del grupo de pacientes considerados como “casos favorables” (menores de 65 años, en los que no existía como antecedente una EIP, que evolucionaron sin complicaciones y en los que fue posible el aislamiento del microorganismo causante de la infección) observamos que la probabilidad de estar vivo al final del seguimiento fue del 95%, cifra que contrasta con la de supervivencia para el global de los pacientes de la serie (75%).

DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

1.1 EDAD

La distribución de la EI por edad tiene un patrón bimodal, de manera que suele haber un grupo de menor edad constituido por pacientes ADVP y con cardiopatía congénitas y otro, de mayor edad, constituido por aquellos con cardiopatías reumáticas o degenerativas.

La edad media de los pacientes de nuestra serie, 48 ± 19 años, es similar a la encontrada en la literatura y que oscila entre los 48 y 62 años.

El aumento significativo de la edad en el segundo periodo de tiempo estudiado (55 años de edad media, desde 1996 hasta la actualidad, frente a 42 años observados durante el primer periodo) coincide con lo descrito en la literatura ^{11,58,114}, de tal manera que se confirma que la EI actualmente es propia de personas de edad avanzada, incluso muy ancianos. Este aumento progresivo de la edad de los pacientes con EI ha sido documentado en numerosos estudios y su importancia se acentúa por el hecho de que la infección se desarrolla en una comunidad crónicamente debilitada, con comorbilidades de distinta naturaleza, que contribuyen a empeorar el pronóstico de una enfermedad ya grave de por sí. En la actualidad se estima, según las distintas series, que entre el 40 y el 55% de los pacientes con endocarditis diagnosticados en un hospital general tienen más de 65 años, habiéndose observado un progresivo aumento a lo largo de la última década, cifras que pueden equipararse a las observadas en nuestra serie (37% de pacientes mayores de 65 años diagnosticados en los últimos 8 años).

1.2 SEXO

Con respecto a la distribución de la enfermedad según el sexo, en nuestro estudio prevalece la enfermedad en los varones, con una relación 2:1, similar a lo descrito en la literatura en que la proporción de varones sobre mujeres oscila entre 1,5-3:1, ampliándose aún más en edades avanzadas de la vida.

1.3 AÑO DE DIAGNÓSTICO

El número de casos de EI diagnosticados en nuestra serie se ha mantenido más o menos constante en ambos periodos (115 casos diagnosticados desde 1987 a 1995 frente a 121 casos incluidos en el segundo periodo). Destacan los años 1998 y 2003 (ambos, obviamente incluidos en el segundo periodo) por ser en los que más EI fueron diagnosticadas e incluidas en nuestra serie.

2. CARACTERÍSTICAS PATOGÉNICAS

2.1 FUENTE DE INFECCIÓN

Fue posible identificar la puerta de entrada de la infección en el 37% de los casos del global de la serie, siendo la más frecuente la dental, que se observó en el 8.5% de los pacientes. Destacan un 23% de casos en los que la fuente de infección fue otra diferente a las clásicas, y entre las que debemos destacar las lesiones cutáneas (fáciles de detectar) frecuentemente asociadas a infecciones por estafilococos.

La identificación de la fuente de origen de la infección fue más frecuente en el segundo periodo de estudio que en el primero (44% de casos frente a un 29% detectado durante el primer periodo), quizá debido a que dicha fuente fue más evidente en estos años.

Además, se han detectado casos de EI en pacientes con otras patologías concomitantes entre los que destacan 6 pacientes sometidos a hemodiálisis por insuficiencia renal crónica en los que la puerta de entrada fue con toda probabilidad la cutánea, por estar sometidos a punciones repetidas, 4 portadores de catéteres venosos centrales, así como un paciente diagnosticado de psoriasis en el que la puerta de entrada asumida fue también la cutánea.

2.2 EI PREVIA

La tasa de EI previa a la infección actual encontrada en nuestro estudio fue del 6% (15 casos), cifra que no difiere de la publicada en la literatura y que oscila entre el 5 y el 15%^{57,78}. Esta incidencia de EI previa fue muy superior en pacientes con prótesis válvulares comparada con los casos de EISVN, de tal manera que de los 15 pacientes con EI previa de nuestra serie, el 87% (13 casos) eran portadores de una prótesis. Hay que tener en cuenta que algunas de las prótesis fueron colocadas en el contexto de una EI previa, lo cual aumenta mucho más el riesgo de recurrencia de la infección.

2.3 TIPO DE ENDOCARDITIS

La mayoría de las EI incluidas en nuestra serie fueron infecciones que asentaron sobre válvulas nativas (68%). Un 32% de los casos estaban constituidos por infecciones protésicas. Es difícil comparar estos datos con lo referido en la literatura, debido a la heterogeneidad de los datos de las múltiples series publicadas. La incidencia de EISP en diversas series varía entre el 12 y el 33%, cifras que se pueden equiparar a las obtenidas en nuestro grupo global.

Las formas tardías de infección protésica constituyeron el 54% del total de los casos de EISP. El 46% restante fueron formas precoces de infección, considerando como forma precoz a las infecciones protésicas que ocurrieron dentro del primer año tras la cirugía, dado que el espectro de los microorganismos causantes de la infección valvular relacionada con el acto quirúrgico es el mismo durante los primeros 12 meses tras la intervención, datos confirmados tras estudios de sensibilidad y resistencia a antibióticos de estos gérmenes⁴⁹. A pesar de estos datos, aún no existe uniformidad de criterios clasificatorios de las EISP, dado que algunos autores consideran que la endocarditis es precoz cuando los síntomas aparecen en los dos primeros meses lo cual resulta especialmente complicado la comparación de nuestros datos con las series publicadas en la literatura.

La frecuencia de EISVN y EISP (incluyendo formas precoces y tardías) se mantuvo constante en ambos periodos de estudio, lo cual se puede explicar al observar que la tasa de recambios valvulares fue similar en ambos periodos.

2.4 CARDIOPATÍA PREDISPONENTE

2.4.1 Existencia previa de cardiopatía

En el global de nuestra serie, un 28% de los casos de EI ocurrió en pacientes sin cardiopatía estructural previa. La proporción de casos de EI sin cardiopatía previa es muy variable en las diferentes series publicadas, oscilando entre el 2 y el 58%^{61,62,78,170,174,294}. Esta amplia oscilación puede deberse a la gran disparidad en los criterios de selección de los pacientes. En cualquier caso, la tasa de EI en pacientes sin cardiopatía predisponente tiende a ser más alta en las series más recientes^{57,58,59}, lo cual coincide con lo observado en nuestro estudio, ya que aumentó de forma significativa el número de casos de EI sin cardiopatía durante el último periodo respecto al primero (30% vs 17% de los casos, respectivamente). Este incremento se justifica probablemente por la mayor frecuencia de factores de riesgo asociados, como la senectud, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis o los estados de inmunosupresión.

2.4.2 Tipo y etiología de la lesión predisponente

En los casos de nuestra serie en los que existía una patología cardíaca de base, la lesión más frecuentemente asociada a la aparición de una EI fue el ser portador de una prótesis valvular (32%), lo cual se explica al ser consideradas como una de las lesiones cardíacas predisponentes de mayor riesgo para la aparición de una EI. La siguiente lesión predisponente en frecuencia fue la valvulopatía aórtica (14%), seguida del prolapso valvular mitral (10%), patologías que no difieren en exceso de lo encontrado en la literatura. Otras lesiones, también descritas como condiciones de riesgo para la aparición de una EI fueron las cardiopatías congénitas (7%), la estenosis mitral (6%) y la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (2%).

A pesar de la desaparición de la fiebre reumática en los países desarrollados, habiendo con ello disminuido la etiología reumática como causante de infección valvular, en nuestra serie sigue siendo la patología reumática la más frecuentemente detectada, constituyendo un 32% de las etiologías de los casos de EI incluidos en nuestro estudio. Esta cifra no ha sufrido diferencias a lo largo de los dos periodos de estudio. Este hecho puede explicarse teniendo en cuenta que aunque la fiebre reumática es actualmente infrecuente en nuestro medio, aún sigue siendo prevalente la cardiopatía reumática secuela del pasado.

Por el contrario, la disminución de la frecuencia de EI sobre lesiones valvulares reumáticas se ha visto compensada en el mundo occidental por un aumento de la infección sobre lesiones valvulares de origen degenerativo, dado el envejecimiento progresivo de la población. También contrasta con este hecho lo observado en nuestra serie, ya que sólo el 23% de los casos presentaron una cardiopatía degenerativa previa a la aparición de la EI (manteniéndose sin diferencias significativas durante los dos periodos de estudio), cifra que contrasta con lo descrito en la literatura en la que se habla de hasta un 40% de cardiopatías degenerativas como lesiones predisponentes a la EI.

También es llamativo lo observado en cuanto a la etiología congénita, de tal manera que, aunque de forma global, la incidencia de EI sobre cardiopatías congénitas del global de la serie (15%) no difiere de lo publicado, sí que existen diferencias llamativas entre ambos periodos de estudio. Así, es dos veces más frecuente la EI sobre cardiopatías congénitas de 1987 a 1995 (22%) que de 1996 a 2003 (11%). No encontramos una explicación aparente para este hecho.

2.5 LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

Como en la mayoría de las series de EI en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral, las localizaciones mitral y aórtica fueron las más prevalentes (dadas las características etiopatogénicas diferenciales de las EI izquierdas frente a las derechas), constituyendo conjuntamente un 88% de los casos de la serie (44% mitrales, 44% aórticas). Estos valores se han mantenido durante todo el periodo de estudio.

3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

3.1 GERMEN CAUSAL

Los microorganismos aislados con más frecuencia en nuestra serie fueron los estafilococos (35%) : *S. aureus* (23%) y *S. epidermidis* (12%). Éstos, son seguidos en frecuencia por los estreptococos del tipo viridans con un 22% de los casos. Otros microorganismos aislados fueron enterococos (14%), difteroides (5%) y en menor frecuencia gérmenes del tipo *Coxiella* (4%), hongos (2%) y *Brucella* (1%).

Según lo publicado en la literatura, el 70% a 80% de los casos de EI están causados por tres grandes grupos de bacterias: estafilococos, estreptococos y enterococos, que, como podemos comprobar, coincide con los datos de nuestra serie. Un compendio de series bibliográficas^{46,57,158,278,292} informan de un 48% de casos de EI estreptocócicas, un 25% de EI estafilocócicas y un 10% de EI en que se aislaron enterococos como microorganismos causantes de la enfermedad. En una serie reportada por la Fundación Jiménez Díaz³⁰⁰ se objetivaron un 31% de EI provocadas por estreptococos, un 35% de EI estafilocócicas y un 14% de EI por enterococos, cifras que se asemejan más a las de nuestra serie.

Con respecto a los gérmenes no estreptococos, no estafilococos hemos de destacar la alta incidencia en nuestra serie de EI causadas por *Brucella* (1%) y *Coxiella* (4%). Esta alta incidencia no se registra en ninguna serie de otros países occidentales y es debida a la alta prevalencia de estos gérmenes en nuestro área.

Al hacer la comparación entre periodos de estudio observamos un aumento significativo de las EI provocadas por estafilococos en los últimos años ascendiendo el porcentaje de casos de un 30% hasta 1996 a un 39% a partir de esa fecha hasta la actualidad. Esto puede explicarse por un aumento del número de casos de EI en los que la puerta de entrada fue la piel -fuente de infección claramente relacionada con este microorganismo-: catéteres centrales, hemodiálisis, dispositivos implantables, así como por la tendencia a realizar una medicina cada vez más agresiva con el consiguiente riesgo de EI agudas nosocomiales, en las que el microorganismo por excelencia suele ser el estafilococo.

Los enterococos también han duplicado su frecuencia como causantes de EI durante el segundo periodo de estudio de nuestra serie, pasando de un 9% antes de 1996 a un

18% en los últimos años. La endocarditis enterocócica es principalmente una infección de personas ancianas con trastornos genitourinarios. El aumento significativo de casos de EI en pacientes de mayor edad justificaría el aumento de la frecuencia de aislamiento de este germen en los hemocultivos.

A pesar de la mayor incidencia de gérmenes del tipo *Brucella*, *Coxiella* u hongos en el global de nuestra serie, ésta ha disminuido significativamente en los últimos años, a expensas de un aumento de los casos de EI estafilocócicas y enterocócicas, como se ha comentado en líneas superiores.

3.2 IDENTIFICACIÓN DEL GERMEN CAUSAL

En un 13% de los casos de la serie no se pudo identificar el microorganismo causante de la enfermedad. Este porcentaje se mantuvo constante durante los dos periodos de estudio y coincide con lo publicado en la literatura en que se muestra una incidencia de EI con hemocultivos negativos que oscila del 2.5% al 31% según las series ^{111,112}

4. ECOCARDIOGRAFÍA

4.1 VEGETACIONES

Los resultados obtenidos con el ecocardiograma en cuanto a la detección de verrugas son similares a lo publicado en la literatura^{46,57,214,217,223}. La detección de verrugas por ecocardiograma transtorácico (ETT) en el 63% de los casos y por ecocardiograma transesofágico en el 93% se encuentra dentro de los valores actuales.

En general, la visualización de una imagen compatible con verruga endocárdica ocurrió en el 90% de los casos.

Hay que tener en cuenta que el estudio con ETE (de mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica que el ETT) se comenzó a utilizar en nuestro centro a partir de 1990. Probablemente este hecho, junto a un mayor desarrollo tecnológico de los últimos aparatos ecocardiográficos explican que durante el primer periodo se detectaran un número significativamente menor de verrugas (84%) que durante el segundo periodo (96%). Por tanto, la generalización del uso del ETE en la sospecha de EI junto con la alta resolución de las nuevas generaciones de sondas transesofágicas hacen que se llegue al diagnóstico de la enfermedad en cerca de un 95% de los casos, lo que convierte al ecocardiograma en una herramienta vital en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

La utilidad diagnóstica del ecocardiograma no sólo reside en la detección de verrugas sino también en complicaciones causadas por la propia infección como son los abscesos, que pueden condicionar la actitud terapéutica en el paciente. En nuestra serie global se detectaron imágenes compatibles con abscesos en un 13% de los casos.

5. COMPLICACIONES SEVERAS

En nuestra serie la tasa de complicaciones severas fue muy alta: hasta un 74% del global de los pacientes presentó alguna complicación en la evolución de la enfermedad. Estos datos, similares a los descritos por otros autores en la literatura, reflejan la diversidad de manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad. A pesar del alto porcentaje de pacientes que presentaron algún tipo de complicación, es de destacar una disminución de la cifra global en los últimos años del estudio, de tal manera que se ha reducido el número de pacientes con complicaciones de un 83% en el primer periodo a un 65% en el segundo. Podemos explicar este hecho por una mejora en los medios diagnósticos y terapéuticos (sondas ecocardiográficas más sofisticadas, capaces de visualizar más exhaustivamente posibles complicaciones, como abscesos o dehiscencias protésicas, tratamientos más agresivos, elección del mejor momento para la cirugía...).

5.1 COMPLICACIONES CARDIACAS

Hasta un 45% de nuestros pacientes presentó alguna complicación cardíaca en su evolución. Esta cifra se mantuvo constante durante los dos periodos de estudio y coincide con lo publicado en distintas series de la literatura, en las que las complicaciones cardíacas de la EI aparecen en un 30 a un 50%^{12,152,278}. La manifestación clínica cardíaca por excelencia según la literatura es la insuficiencia cardíaca, similar a lo observado en nuestro grupo de enfermos.

5.2 COMPLICACIONES EXTRACARDIACAS

También fueron frecuentes en nuestra serie la incidencia de complicaciones extracardiacas, apareciendo hasta en un 42% de los enfermos, aunque se ha conseguido una reducción significativa en su frecuencia de aparición en los últimos años de estudio (de un 49.5% en el primer periodo a un 36% en el segundo). Esto se puede explicar, como se ha comentado antes, por las mejoras en los medios de diagnóstico y tratamiento, que hacen que se reduzca de forma significativa la extensión de la infección más allá del corazón.

5.2.1 Embolismos periféricos

La tasa de embolismos periféricos observados en el global de nuestra serie es del 24%. Siendo más exhaustivos en el manejo de esta grave enfermedad se ha conseguido una reducción significativa del número de casos que cursó con la aparición de embolismos a distancia del corazón (del 32% en el primer periodo al 16% en el segundo). Esto se ha conseguido a pesar del aumento del número de casos provocados por estafilococos, gérmenes que, como es conocido, presentan una alta capacidad embolígena.

5.2.2 Complicaciones del SNC

Según las series consultadas en la literatura, la tasa de complicaciones neurológicas en la EI oscilan entre un 20 y un 40% de los casos ^{159, 160}. En el global de nuestra serie esta cifra es algo menor, de un 17%. También se observa una reducción, aunque no significativa, del porcentaje de pacientes afectados de un periodo a otro (del 22% al 13% de los casos). La mayoría de las embolias ocurren en el seno de la septicemia. El inicio precoz del tratamiento antimicrobiano, asociado a una reducción importante de la tasa de complicaciones neurológicas, pueden explicar la menor frecuencia de complicaciones neurológicas, si los comparamos con las series de la literatura.

5.2.3 Persistencia de sepsis

La persistencia del cuadro séptico ocurrió en el 20% de los pacientes. Este porcentaje no despreciable probablemente esté relacionado con un retraso en el diagnóstico de la enfermedad. El retraso en el diagnóstico puede ocurrir en el medio extrahospitalario cuando los síntomas son sutiles y no se piensa en esta enfermedad. Este retraso en el diagnóstico en el medio extrahospitalario puede explicar que la frecuencia de aparición de este tipo de complicación se haya mantenido constante en los dos periodos de estudio.

5.2.4 Complicaciones renales

Las manifestaciones renales son poco frecuentes, como demuestra la literatura ¹⁶⁴ y lo observado en los pacientes de nuestra serie. La tasa de complicaciones renales de nuestros pacientes fue del 7%, porcentaje que no sufrió cambios con el paso de los años.

5.2.5 Aneurismas micóticos

Los aneurismas micóticos constituyen la complicación menos frecuente detectada en los pacientes de la serie. Del total de los casos, pudimos observarlos en un 4% de los casos. También se observa en este tipo de complicación una reducción en su frecuencia de aparición en los últimos años de estudio (6% en primer periodo y 2% en el segundo) aunque, dados los pocos casos de los que hablamos, no se alcanzó significación estadística. También estos datos coinciden con lo publicado en la literatura.

6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Como se ha mostrado en el apartado de resultados, hasta la mitad de los pacientes de nuestra serie la cirugía formó parte del tratamiento en la fase activa de la enfermedad. Con respecto a la indicación de la cirugía (urgente o electiva) en general prevalece la intervención programada. Esta tasa de cirugía global se ha mantenido constante durante todos los años de estudio, aunque analizando por periodos de tiempo hay que destacar que se observa una tendencia en los últimos años a un aumento significativo del número de intervenciones programadas y por tanto a una reducción de los casos quirúrgicos urgentes.

6.1 MOMENTO DE LA CIRUGÍA

Al comparar la tasa de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico durante la fase activa de la enfermedad con la de otras series ^{7,297,289,301} observamos que en nuestra serie se operan con más frecuencia, y de forma electiva, es decir, una vez estabilizado el proceso tras el inicio del tratamiento antibiótico.

No obstante, en las últimas décadas se observa en la literatura una tendencia al aumento del número de casos intervenidos quirúrgicamente, habiéndose confirmado un mejor pronóstico a largo plazo en las EI intervenidas de forma electiva durante la fase precoz de la enfermedad ^{57,298,301}. En la serie de Tornos ²⁸⁹ se intervienen en la fase activa el 34% de la EISVN y el 29% de las EISP tardías, porcentajes similares a los descritos por Netzer y cols³⁰³ y algo menores que lo observado en nuestra serie. Hoen y cols ¹⁰ informan de un aumento del número de pacientes intervenidos durante la fase activa de la enfermedad de un 31.2% a principios de los años 90 hasta un 49.7% a finales de dicha década, cifra que coincide con los casos intervenidos en nuestra serie. También se confirma un aumento del número de casos quirúrgicos en la serie publicada por Wallace y cols ³⁰², en la que hasta un 51% de los pacientes fueron sometidos a cirugía.

El aumento en la frecuencia de las intervenciones quirúrgicas en los pacientes de nuestra y otras series de la literatura parece obedecer al hecho de que la cirugía permite evitar por completo las complicaciones evolutivas de la endocarditis, con la consiguiente mejora en el pronóstico de la enfermedad.

La indicación más frecuente de tratamiento quirúrgico en nuestros pacientes fue la insuficiencia cardiaca (59%), seguida de la persistencia del cuadro séptico tras instauración de tratamiento antibiótico adecuado (24%). Estas también son las indicaciones de cirugía más frecuentemente encontradas en la literatura.

6.2 CIRUGÍA TARDÍA

Contrasta, frente a la alta tasa de cirugía precoz de nuestra serie, un porcentaje muy reducido de pacientes sometidos a intervención quirúrgica una vez superada la fase activa de la enfermedad (9%). En la mayoría de los casos la intervención quirúrgica se realizó en los primeros 4 años que siguieron a la infección activa.

En los escasos estudios que dan información acerca del seguimiento de la EI, destaca un alto número de pacientes en los que fue necesaria una intervención quirúrgica tardía (de un 27 a un 47% según diversas series)^{297,289,304}, lo cual contrasta con lo observado en nuestro estudio. Probablemente, la tasa más elevada de cirugía precoz en nuestros pacientes disminuye la necesidad de cirugía tardía.

Los avances ecocardiográficos asociados a las nuevas posibilidades ofrecidas por la cirugía han modificado de manera considerable la estrategia terapéutica en la endocarditis infecciosa. La indicación quirúrgica, que era clásicamente tardía, posterior a un largo periodo de evolución con antibioterapia, puede plantearse a menudo en fases anteriores, en la semana o mes siguientes al diagnóstico.

6.3 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO SEGÚN EL GERMEN CAUSAL

La tasa de intervenciones quirúrgicas en el grupo de EI por estafilococos rondó el 50% (51% para *S. aureus* y 48% para *S.epidermidis*). Las mismas cifras se observan para los casos de EI estreptocócicas (49%) y enterocócicas (48%). Tampoco fue despreciable la tasa de intervenciones quirúrgicas en el subgrupo de EI por Difteroides (41%). Resulta curioso que las EI estreptocócicas, que en principio deben evolucionar mejor, precisaran un número de intervenciones quirúrgicas similar al observado en el grupo de EI estafilocócicas. Podemos explicar este hecho teniendo en cuenta que en las EI estreptocócicas, de curso subagudo en la mayor parte de los casos, suele haber una demora en el diagnóstico, de manera que cuando el paciente llega a hospital el proceso infeccioso suele estar muy evolucionado y con un mayor número de complicaciones, siendo en estos casos más frecuente la necesidad de cirugía.

También las EI enterocócicas presentan una alta tasa de cirugía en nuestra serie, quizás debido a que este tipo de EI predominan en pacientes de mayor edad, con patologías de base que complican con frecuencia el curso favorable de la enfermedad.

Pero en los subgrupos etiológicos en los que se sometió a los pacientes a tratamiento quirúrgico con más frecuencia, en el intento de erradicar al germen causal, fue en los casos de EI provocadas por microorganismos del tipo *Brucella* (100% de los casos fueron sometidos a cirugía), *Coxiella* (70% de intervenciones) y hongos (75% de intervenciones). Esto se explica teniendo en cuenta la dificultad que nos plantean este tipo de microorganismos para su erradicación, siendo totalmente insuficiente el tratamiento médico y debiendo recurrir al desbridaje quirúrgico de todos los tejidos infectados en el caso de que la situación clínica del paciente lo permita.

Tanto en los casos de EI por estafilococos como en las EI estreptocócicas, enterocócicas y por Difteroides predominó la cirugía electiva frente a la urgente. Cuando hacemos la distinción entre EI estafilocócicas provocadas por *S. aureus* y *S. epidermidis* observamos que fue más frecuente la necesidad de tratamiento quirúrgico urgente para el segundo que para el primero. Este hecho resulta lógico teniendo en cuenta que *S. epidermidis*, de gran virulencia, suele ser el responsable de la infección valvular protésica precoz, patología de extrema gravedad que suele requerir de una actitud terapéutica urgente.

En los casos de EI por *Brucella* fue mucho más frecuente el tipo de intervención urgente que la programada, de tal manera que todos los casos de infección por *Brucella* de nuestra serie (3 pacientes) fueron sometidos a cirugía, 2 de ellos de forma urgente y uno de forma programada. Lo mismo se observó en los 4 casos de EI provocadas por hongos: 3 de ellos fueron sometidos a tratamiento quirúrgico de forma urgente mientras que el último no se intervino por mala situación clínica del paciente. Esto vuelve a poner de manifiesto la enorme virulencia de este tipo de gérmenes, y la actitud agresiva que requiere su manejo, pese a lo cual, siguen presentando una alta tasa de mortalidad. Los casos de EI por fiebre Q (*Coxiella*) se caracterizaron en nuestra serie por una alta tasa de tratamiento quirúrgico, pero en la mayoría de ellos no fue necesaria una actitud urgente por parte del facultativo.

7. MORTALIDAD

7.1 MORTALIDAD GLOBAL

La mortalidad global de nuestros pacientes fue del 24%, reduciéndose de forma no significativa del 27% al 21% durante el segundo periodo de estudio respecto al primero. Esta cifra es inferior a la publicada recientemente en la literatura. Bishara y cols³⁰¹ informan en unas tasas de mortalidad global para su serie de 128 casos de hasta el 51% a los 16 años de seguimiento. Wallace y cols³⁰² presentan, en su serie de 212 pacientes, unas cifras de mortalidad global del 50 y 56% a los 10 y 20 años de seguimiento, respectivamente. Una nueva serie publicada recientemente por Cabell, Jollis y cols, de la Universidad de Duke³⁰⁵ ofrecen unas cifras globales de mortalidad menores a las previamente comentadas (un 37% al año de seguimiento), pero todavía por encima de las obtenidas en nuestros pacientes.

La causa más frecuente de muerte en nuestra serie fue la de origen quirúrgico, justificada por la alta tasa de pacientes sometidos a este tratamiento durante la fase activa de la enfermedad. Esta causa de muerte contrasta con la publicada en la literatura, en la que la insuficiencia cardiaca y la persistencia de sepsis son las responsables principales de la muerte de los pacientes.

7.2 MORTALIDAD PRECOZ

El 17% de los pacientes de nuestra serie fallecieron durante la fase activa de la enfermedad. En los últimos años, hemos conseguido disminuir de manera significativa esta cifra, de tal manera que hemos pasado de un 22% de mortalidad precoz antes de 1996 a un 13% en el periodo 1996-2003. Aunque las diversas series publicadas en la literatura informan de tasas de mortalidad precoz bastante reducidas, la mortalidad durante la fase activa de la enfermedad en nuestros pacientes en los últimos años, es incluso inferior. Así, las series de Netzer y cols³⁰³ ofrecen una tasa de mortalidad precoz del 15%, Bishara y Hoen^{10,301} del 16% y Wallace del 18%³⁰².

Consideramos que un mayor número de intervenciones quirúrgicas precoces programadas ha conseguido una reducción significativa en las cifras de mortalidad precoz para esta grave enfermedad. Esta tendencia, como ya comentamos en apartados previos, ya está siendo apoyada por la mayor parte de los autores de la literatura. Un ejemplo lo constituye la serie de Tornos y cols³⁰⁶, en la que se objetiva

una reducción de la mortalidad de los pacientes hasta un 12% coincidiendo con un aumento de las intervenciones quirúrgicas y una reducción en las cifras de mortalidad relacionadas con la cirugía de un 43% a un 18%.

7.3 MORTALIDAD TARDÍA

Durante el seguimiento, como ya se ha comentado, se intervinieron muy pocos pacientes (ya que un gran porcentaje fue sometido a cirugía durante la fase activa de la enfermedad). Esto ha hecho que la tasa de mortalidad tardía de nuestros pacientes haya sido muy reducida (8%), contrastando con lo publicado en las diversas series de la literatura: Netzer y cols ³⁰³, en su serie de 212 casos de EI recogidos desde 1980 a 1995, informan de unas tasas de mortalidad una vez superada la fase activa de la enfermedad de hasta un 48% a los 55 meses de seguimiento medio, cifra muy superior a la observada en nuestros pacientes. Las causas de muerte tardía en la serie de Netzer fueron similares a las descritas en nuestra serie, destacando las de origen cardíaco (insuficiencia cardíaca, muerte súbita y nuevo episodio de endocarditis). Otros autores destacan la mortalidad quirúrgica como la principal causa de fallecimiento una vez superada la fase activa de la enfermedad, dadas las altas tasas de tratamiento quirúrgico tardío. No hubo diferencias significativas en cuanto a cifras de mortalidad tardía entre los periodos de estudio.

7.4 EVENTOS A LARGO PLAZO: MUERTE O CIRUGÍA TARDÍAS

El 16% de los pacientes de nuestra serie presentó algún evento tardío (muerte o necesidad de tratamiento quirúrgico) a largo plazo. El tiempo medio de aparición del evento fue de 4 años aproximadamente. Durante el segundo periodo de estudio el porcentaje observado fue incluso menor (14%), aunque las diferencias respecto al primer periodo (18%) no fueron significativas. Volviendo a comparar estas cifras con las de la literatura observamos que siguen siendo inferiores a lo publicado, ya que en diversas series consultadas, es rara la supervivencia libre de eventos a largo plazo ^{289, 303}, oscilando las cifras de eventos tardíos de un 30% hasta incluso un 87%. Consideramos que un manejo más agresivo, con una mayor tasa de cirugía programada durante la fase activa de la enfermedad conduce a estas cifras tan reducidas de eventos (mortalidad y necesidad de cirugía) a largo plazo, sin incrementar las cifras de mortalidad precoz, y así lo apoyan las revisiones más recientes ^{289, 297, 301-305}.

8. EVOLUCIÓN CLÍNICA, CIRUGÍA Y MORTALIDAD POR SUBGRUPOS DE EI. COMPARACIÓN ENTRE PERIODOS (1987-1995, 1996-2003)

8.1 COMPORTAMIENTO CLÍNICO, NECESIDAD DE CIRUGÍA Y MORTALIDAD SEGÚN GRUPOS DE EDAD

8.1.1 EI EN MAYORES DE 65 AÑOS

La EI es una enfermedad que afecta cada vez más a personas de edad avanzada. Esta tendencia es la que han seguido los enfermos de nuestra serie y además coincide con lo descrito en la literatura. Así, durante el periodo 1987-1995 nuestro porcentaje de pacientes mayores de 65 años era del 15%, cifra que ascendió significativamente hasta el 37% desde 1996 a 2003 ($p < 0.001$). Este aumento en la edad de los paciente probablemente obedezca a varias causas: el envejecimiento general de la población, el cambio en las formas de valvulopatía que pueden infectarse (disminución de la valvulopatía reumática y aumento de la degenerativa o aparición de la infección en pacientes sin cardiopatía previa), la proporción cada vez mayor de personas de edad avanzada portadores de prótesis valvulares, y la cada vez mayor instrumentación médica a que son sometidos estos pacientes.

Hemos querido observar en nuestra serie el comportamiento de los pacientes de mayor edad durante el primer y segundo periodo de estudio. A pesar del aumento significativo del número de pacientes de edad avanzada de un periodo a otro, se objetiva una reducción del número de complicaciones severas (cardíacas o extracardíacas) en estos pacientes de la etapa 1987-1995 (94% de casos) a 1996-2003 (66% de casos).

La tasa global de pacientes que necesitaron tratamiento quirúrgico en la fase precoz de la enfermedad fue similar entre ambos grupos, pero destaca una reducción de los casos intervenidos de forma urgente durante el segundo periodo (54%) respecto al primero (71%), con el consiguiente aumento de casos intervenidos de forma electiva en los últimos años (45%) respecto a los primeros (28%). Creemos que este hecho ha sido el responsable de una reducción muy significativa en la tasa de mortalidad no sólo precoz (de un 53% a un 20%) sino también global (de un 66% a un 31%), de este subgrupo de pacientes de un periodo a otro. También este hecho está relacionado con la baja tasa de pacientes que necesitó tratamiento quirúrgico pasada la fase activa de la enfermedad (sólo 1 paciente).

En todas las series consultadas en la literatura ^{114, 301-303, 305, 306} se considera la edad avanzada como un factor predictor de mal pronóstico a corto y largo plazo. En efecto, se trata de pacientes en los que la coexistencia de otras enfermedades, un sistema inmune más debilitado y la mayor facilidad para presentar problemas relacionados con la administración de antibióticos, entre otros, pueden conducir a una peor evolución de la enfermedad. Aunque, según demuestran nuestros resultados, un mejor manejo de la enfermedad desde fases iniciales, consistente en una aproximación diagnóstica precoz de la enfermedad y un aumento de las indicaciones de cirugía electiva, puede hacer que se reduzca la tasa de mortalidad incluso en este tipo de pacientes.

8.1.2 EI EN MENORES DE 65 AÑOS

También en este subgrupo de pacientes se ha conseguido una disminución significativa del número de complicaciones severas durante el segundo periodo del estudio (82% en los primeros años vs 64% en los últimos).

Como en el grupo de pacientes de mayor edad, también en estos pacientes ha predominado la cirugía electiva (81%) vs la urgente (17%) durante la fase activa de la enfermedad en el segundo periodo de estudio. Esto ha conseguido obtener una reducción (con tendencia a la significación estadística, $p=0.1$) en las tasas de mortalidad precoz de la enfermedad. La mortalidad global y tardía en este subgrupo de pacientes se ha mantenido sin diferencias en los dos periodos.

8.2 COMPORTAMIENTO CLÍNICO, NECESIDAD DE CIRUGÍA Y MORTALIDAD SEGÚN LA EXISTENCIA O NO DE CARDIOPATÍA PREVIA

8.2.1 EI EN AUSENCIA DE CARDIOPATÍA

En nuestra serie aumentó de forma considerable del primer periodo de estudio al segundo (de un 17% a un 30% de los casos) el número de pacientes con EI en los que no existía previamente una cardiopatía estructural. Este hecho es algo común a lo que ocurre en el resto de las series publicadas en la literatura ^{57, 58, 59}.

En la evolución de la enfermedad en este subgrupo de pacientes se observó una disminución (aunque no significativa) del número de pacientes que cursaron con alguna complicación severa durante el segundo periodo (69%) respecto al primero (85%).

De nuevo volvemos a observar una alta tasa de cirugía durante la fase precoz de la enfermedad en este grupo de pacientes (con el consiguiente descenso del número de pacientes que necesitó tratamiento quirúrgico tardío), destacando una nueva reducción del porcentaje de casos intervenidos urgentemente en el segundo periodo (26%) respecto al primero (40%). A pesar de ello, no se observan diferencias en cuanto a las tasas de mortalidad precoz (13% y 14% antes y después de 1996) ni en las de mortalidad global (13% y 21% antes y después de 1996) entre ambos periodos de estudio. Este hecho puede deberse al mejor pronóstico que se le atribuye a este subgrupo de EI ^{61, 62} en comparación con el grupo de EI que asientan sobre una cardiopatía estructural predisponente, en las que la aparición de complicaciones cardíacas es la norma.

8.2.2 EI CON CARDIOPATÍA PREDISPONENTE

Clásicamente se ha considerado que este subgrupo de pacientes presentaba una peor evolución que aquellos sin cardiopatía estructural, debido en parte, a que dentro de este grupo se incluyen las endocarditis protésicas, las cuales tienen un reconocido peor pronóstico ⁶¹.

Como se comentó en el apartado anterior, la aparición de complicaciones cardíacas en este subgrupo de pacientes fue frecuente y aún más durante el segundo periodo (57% de los casos), quizás justificado por la mayor edad de los pacientes en los últimos años. Este alto porcentaje de complicaciones cardíacas justificó también la alta tasa de intervenciones quirúrgicas, que rondó el 50%, y que no difirió de un periodo a otro, aunque, como en los subgrupos previamente comentados, fue más frecuente la cirugía programada que la urgente en los últimos años respecto a los primeros.

A pesar del mayor número de complicaciones cardíacas en este grupo de pacientes observamos una reducción significativa de la mortalidad precoz (del 24% al 13%) y global (del 30% al 20%) así como de la necesidad de tratamiento quirúrgico una vez superada la fase activa de la enfermedad durante el segundo periodo respecto del primero. Volvemos así a constatar una mejor evolución en los pacientes que en principio pudieran ser considerados de peor pronóstico tras haber emprendido una política de mayor “agresividad” diagnóstico-terapéutica.

8.3 COMPORTAMIENTO CLÍNICO, NECESIDAD DE CIRUGÍA Y MORTALIDAD SEGÚN TIPOS Y SUPTIPOS DE EI

8.3.1 EISVN

Destacamos en la evolución de los pacientes con EISVN de nuestra serie una alta tasa de complicaciones severas (74%), aunque con el paso de los años, se ha conseguido una disminución de las mismas, pasando de un 80% de complicaciones en el primer periodo a un 69% en el segundo, a pesar de que la edad de los pacientes en los últimos años fue significativamente mayor. La alta tasa de complicaciones severas justifica el elevado porcentaje de pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico de forma precoz (aproximadamente la mitad de los pacientes), que no difirió de un periodo a otro de estudio. También en este subgrupo de EI se cumple lo observado en los apartados previos: un aumento del número de casos sometidos a cirugía de forma programada frente a una reducción del número de casos quirúrgicos intervenidos de forma urgente.

La mortalidad de las EISVN en la fase activa fue del 17%, y se encuentra dentro de lo publicado por otros autores (en la serie de Tornos²⁸⁹, la mortalidad fue del 16% siendo el 75% de origen quirúrgico). Se vuelve a observar una tendencia a la reducción significativa de las cifras de mortalidad precoz (de un 21.5% a un 12%) y global (de un 23% a un 18%) de un periodo a otro, a pesar de que los enfermos durante el segundo periodo presentaran un perfil de riesgo de mala evolución, dada la mayor edad de los mismos.

8.3.2 EISP (FORMAS PRECOCES Y TARDÍAS)

En este subgrupo de EI se ha conseguido una reducción muy significativa del número de pacientes en los que apareció alguna complicación severa de los primeros años de estudio (92%) a los últimos (57%). Sin duda, esto es debido a las mejoras en las técnicas de imagen, entre las que por supuesto, destacamos la ecocardiografía transesofágica, que ha permitido una visualización óptima de verrugas endocárdicas y un diagnóstico precoz de la enfermedad en los casos de infección protésica.

La tasa global de cirugía de nuevo vuelve a ser elevada y sin modificación entre periodos (alrededor del 50% de los pacientes). También se observa una reducción de

los casos intervenidos de forma urgente del primer periodo (53%) al segundo (35%), aunque no se alcanzó significación estadística.

La mortalidad en la fase activa (18%) fue similar a la observada para el grupo de EISVN, e inferior a la de la serie publicada recientemente por Wallace y cols³⁰² en la que informan de una tasa de mortalidad hospitalaria para las EISP del 24%, cifra que coincide con la de la serie Hoen y cols¹⁰ para este subgrupo de EI. Al comparar ambos periodos de estudio observamos una reducción en la tasa de mortalidad precoz (22% vs 15%), tardía (22% vs 12%) y global (36% vs 25%) en los últimos años, (diferencias no significativas).

Analizando los subtipos de EISP y al comparar entre ambos periodos de estudio observamos que las complicaciones severas para las formas precoces de infección siguen siendo mucho más frecuentes durante los primeros años (94%) que en los últimos (61%) lo que explica el mayor porcentaje de intervenciones urgentes durante el primer periodo (78%) que en el segundo (50%).

Como es lógico, las EISP precoces muestran las tasas más altas de mortalidad (mortalidad precoz del 29%, tardía del 14% y global del 43%). La causa es que estos pacientes se encuentran en una situación clínica e inmunológica deprimida como consecuencia de una intervención reciente, además de que en ellos las infecciones suelen ser por gérmenes agresivos e invasores. Al comparar entre primer y segundo periodo observamos un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años de 1996 a 2003. A pesar de ello, se reducen las tasas de mortalidad precoz (35% vs 22%), tardía (27% vs 14%) y global (53% vs 33%) de un periodo a otro.

El comportamiento de las EISP tardías se asemeja al de las EISVN, y además sufre pocos cambios en cuanto a tasas de cirugía y mortalidad del periodo 1987-1995 al periodo 1996-2003. La mitad de los pacientes tuvo indicación de tratamiento quirúrgico, predominando el electivo sobre el urgente, hecho que no varió a lo largo del seguimiento. Las cifras de mortalidad fueron muy inferiores a lo publicado (10% de mortalidad precoz frente al 30-53% de otros autores) e incluso inferior a la que muestran los pacientes con EISVN de nuestra serie.

9. SUPERVIVENCIA

La tasa de supervivencia de nuestra serie es de las más alta, comparada con las publicaciones más recientes.

La supervivencia acumulada global, incluyendo la mortalidad durante la fase activa de la enfermedad fue del 79% al año, del 76% a los 3 años y del 75% de los 4 años hasta el final del seguimiento, a los 16 años. Estas cifras contrastan con las reportadas por Bishara y cols³⁰¹ en su serie de 252 pacientes diagnosticados de EI entre 1987 y 1996, en los que la supervivencia global al final un periodo de seguimiento similar al de nuestra serie (16 años), fue de sólo el 37%. Delahaye y cols²⁹⁸ informan de una supervivencia global en su grupo de pacientes del 75% a los 6 meses, 69% al año y 57% a los 5 años. Como se observa, también estas cifras están muy por debajo de los valores obtenidos en nuestra serie, si bien hay que tener en cuenta que este estudio incluía a pacientes diagnosticados y tratados de EI entre 1970 y 1982. Excluyendo a los pacientes que murieron durante la fase precoz de la enfermedad, la supervivencia en nuestro grupo fue del 96% al año, del 93% a los 2 años, del 92% a los 3 años y del 91% desde los 4 a los 16 años de seguimiento. Estos valores siguen siendo superiores a los publicados en la literatura. No hubo diferencias significativas entre periodos de estudio en cuanto a las curvas de supervivencia global y tras la exclusión de los pacientes fallecidos precozmente.

Sí que mostraron diferencias significativas las curvas de supervivencia durante la fase activa de la enfermedad de ambos periodos de estudio, de tal manera en el primer año de seguimiento la supervivencia en el grupo 1987-1995 fue del 78% y de 1996 a 2003 esta cifra ascendió al 87%. Esto se explica, como se ha comentado en apartados previos, por la mayor agresividad en el manejo diagnóstico-terapéutico precoz de estos pacientes.

También fue alta la tasa de supervivencia libre de eventos a largo plazo (muerte o cirugía tardía): 94% de supervivencia al año, 91% a los 2 años, 90% a los 3 años, 70% a los 14 años y del 50% a los 16 años. La alta tasa de pacientes sometidos a cirugía precoz ha dado lugar a una mayor supervivencia sin necesidad de tratamiento quirúrgico más allá de la fase activa de la enfermedad. Durante los últimos años de seguimiento, esta tasa es significativamente mayor (80%) que en los primeros años (53%). Esta diferencia es debida, como es lógico, al menor tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio en el último periodo.

9.1 SUPERVIVENCIA SEGÚN GRUPOS DE EDAD

Cuando dividimos a nuestros pacientes por grupos de edad, observamos diferencias muy significativas en las curvas de supervivencia entre los pacientes jóvenes y los de más edad. Así, en los mayores de 65 años, la supervivencia acumulada global fue del 62% al año de seguimiento y se redujo al 58% desde los 2 años hasta el final del seguimiento, mientras que para los menores de 65 años estas cifras fueron del 85% al año, del 84% a los 2 años y del 81% de los 5 años en adelante. También las curvas de supervivencia tardía mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de edad. Estas diferencias son lógicas, dado que el paciente mayor suele asociar otras patologías que pueden complicar la evolución de la enfermedad. Todas las series consultadas en la literatura coinciden en este hecho.

Por el contrario, los eventos a largo plazo fueron más frecuentes en el grupo de pacientes jóvenes: la supervivencia libre de eventos en los mayores de 65 años fue del 88% al año, del 80% a los 2 años y del 60% desde los 11 a los 16 años, mientras que en los más jóvenes fue del 97% al año, del 94% a los 2 años, del 87% a los 11 años y se redujo bruscamente hasta el 49% de los 11 a los 16 años. Consideramos que este hecho es debido a que en los pacientes más jóvenes, al ser mayor su expectativa de vida, las posibilidades de una intervención quirúrgica a largo plazo es mayor que en los pacientes de mayor edad.

9.2 SUPERVIVENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

Tal y como se comentó en el apartado de resultados, la supervivencia global, precoz y tardía no se vio influenciada por la localización de la infección valvular, aunque sí que se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos tardíos entre las EI izquierdas y derechas, de tal manera que, sorprendentemente, fueron más frecuentes dichos eventos en las EI derechas. Esto contrasta con lo descrito clásicamente para las EI derechas, cuyo comportamiento suele ser más benigno que las izquierdas. En nuestra serie, hasta un 50% de los casos de EI derechas fueron sometidas a tratamiento quirúrgico en la fase precoz, y a pesar de ello, la supervivencia libre de eventos a los 16 años se redujo al 33% (frente a una supervivencia libre de eventos para las EI izquierdas por encima del 50%). Quizás, una mayor participación de los estafilococos -cuya agresividad es bien conocida- en este tipo de EI pueda justificar, en parte, estos hallazgos.

9.3 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL GERMEN CAUSAL

En el grupo de pacientes en los que no se consiguió aislar el microorganismo causante de la infección la supervivencia global fue significativamente inferior a la de aquellos pacientes en los que sí se pudo identificar el germen en los hemocultivos. Así, mientras que la supervivencia global en el grupo de pacientes con hemocultivos positivos fue del 83% al año, del 80% a los dos años y del 78% desde los 4 a los 16 años, en el grupo de pacientes en el que no se consiguió identificar al microorganismo causal, la supervivencia global se vió reducida al 56% desde el primer año hasta el final del seguimiento. Es lógico pensar que la falta de un diagnóstico etiológico de la enfermedad se asocie a un mal pronóstico debido a que en estos pacientes no se da un tratamiento específico, guiado por antibiograma, como ocurre en los pacientes en los que sí se llega al aislamiento del microorganismo causante de la infección. Pero este hecho es discutido en la literatura ^{111,112}, ya que, en la mayoría de las ocasiones la negatividad de los hemocultivos obedece al tratamiento antibiótico previo, y posiblemente los agentes causales de estas infecciones son estreptococos sensibles que puedan explicar que el curso clínico de estos pacientes no sea sensiblemente diferente al de los casos con hemocultivos positivos en diversas series publicadas.

Los pacientes en los que se consiguió aislar el microorganismo causante de la enfermedad no mostraron diferencias significativas en las curvas de supervivencia según el germen aislado en el hemocultivo. Esto contrasta con lo observado en otras series en las que la virulencia del germen causal se considera un factor determinante del pronóstico de la enfermedad, siendo las tasas de supervivencia significativamente inferiores para los casos de EI estafilocócicas o EI provocadas por microorganismos del tipo *Brucella*, *Coxiella* u hongos ^{299,305}. Seguimos defendiendo que un manejo más agresivo de la enfermedad durante la fase activa de la misma, sobre todo en los casos en los que los gérmenes implicados son especialmente virulentos, consigue una disminución de la mortalidad y una supervivencia similar a los casos en los que los gérmenes implicados cursan con un comportamiento más benigno. Esta es una postura aceptada por la mayoría de las series de la literatura ^{10,276,282,298,301,303}.

9.4 SUPERVIVENCIA SEGÚN CARDIOPATÍA BASAL

Al estudiar el subgrupo de pacientes con EI sin antecedentes de cardiopatía observamos que no muestran diferencias en las curvas de supervivencia global, tardía y libre de eventos con respecto a los que sí presentaban una cardiopatía de base

como antecedente a la infección valvular. Este hecho difiere de lo observado en otras series en las que se considera que el pronóstico de las EI sin cardiopatía predisponente es mejor que el de las EI con cardiopatía asociada.

9.5 SUPERVIVENCIA SEGÚN TIPOS Y SUBTIPOS DE EI

La supervivencia global de nuestros pacientes con EISVN fue del 81% al año, del 80% a los 2 años y del 79% de los 3 años a los 16 años. Excluyendo a los pacientes que fallecieron precozmente, la supervivencia fue muy alta: del 98% al año, 97% a los 2 años y 95% desde los 3 a los 16 años de seguimiento. En la serie de Tornos²⁸⁹ esta supervivencia fue inferior a la de nuestros pacientes: del 90% a los 2 años y del 88% a los 5 años.

Cuando comparamos las curvas de supervivencia de las EISVN con las del grupo global de EISP observamos que existen diferencias con tendencia a la significación estadística, siendo inferior la supervivencia global y tardía en el grupo de pacientes con EISP (supervivencia global del 68% y tardía del 83%, al final del seguimiento). Esto coincide con lo clásicamente publicado en la literatura en la que siempre se ha reconocido un peor pronóstico de las infecciones protésicas. Sin embargo, cuando hacemos la distinción entre EISP precoces y tardías observamos que las EISP tardías muestran una probabilidad de supervivencia global similar a las EISVN (85% al año, 82% a los 2 años y 79% desde los 2 años hasta el final del seguimiento). En la serie de Tornos²⁹⁷, la supervivencia para las EISP tardías fue del 59%. Nuevamente nuestra tasa de supervivencia es más alta. Sin embargo, la probabilidad de supervivencia global se reduce de forma significativa (55% al final del seguimiento de nuestra serie) en los casos de infección protésica precoz. Hay que tener en cuenta que ésta es una forma de infección de muy mal pronóstico, dadas las características etiopatogénicas que la desencadenan, en la que los microorganismos causales son especialmente agresivos.

Al comparar las curvas de supervivencia por periodos de estudio observamos que durante los últimos años se ha conseguido aumentar de forma significativa la supervivencia en dos grupos de pacientes considerados clásicamente en la literatura de peor pronóstico: los pacientes de mayor edad y los diagnosticados de cardiopatía previa a la infección valvular. Otro subgrupo en el que se consigue un aumento en la supervivencia global, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística, es el constituido por los pacientes con EISP precoz. Como ya se ha repetido en diversas

ocasiones, consideramos que este aumento en la probabilidad de supervivencia de este tipo de pacientes obedece al mejor manejo diagnóstico-terapéutico que se ha llevado a cabo en los últimos años de estudio.

9.6 FACTORES PRONÓSTICOS PREDICTORES DE MORTALIDAD

Dentro de los factores predictores independientes de mortalidad para los pacientes de nuestra serie destacamos la edad mayor a 65 años. En todos los estudios que analizan los factores pronósticos en relación con la supervivencia a corto y largo plazo la edad constituye uno de ellos^{114,301,303,305,306}. Es lógico que los pacientes mayores, dadas las patologías de base que frecuentemente asocian, unidos a una respuesta debilitada ante fenómenos infecciosos, presenten una evolución más tórpida que los pacientes de menor edad. Esto, en última instancia, hace que la mortalidad precoz y global en estos pacientes sea mayor.

El antecedente de haber presentado una EI previa al evento actual también resulta factor predictor independiente de mortalidad para nuestro pacientes. En ninguna de las series recientes consultadas se consideró la EI previa como factor de riesgo de mortalidad.

Al contrario que en otras series de la literatura, el tipo de germen causante de la enfermedad no constituyó un factor pronóstico de mortalidad en nuestros pacientes. Son muchos los autores que informan de una mayor mortalidad de las EI estafilocócicas. Entre ellos, Cabell, Jollis y cols³⁰⁵, tras analizar múltiples variables como posibles factores pronósticos de la EI, encontraron sólo la infección por S.aureus, el estado de inmunosupresión y la edad como predictores independientes de mortalidad. Quizás en nuestra serie, una actitud inicial más agresiva en las EI por estafilococos haya conseguido una mayor tasa de supervivencia en estos casos.

Sí que constituyó un factor pronóstico independiente de mortalidad global la imposibilidad de aislar el microorganismo causal en los hemocultivos. Este hecho provocó el retraso en el diagnóstico etiológico de la enfermedad en un 13% de los casos, con el consiguiente retraso en la instauración de un tratamiento óptimo, guiado por antibiograma, en los mismos.

También la aparición de complicaciones severas durante la evolución de la enfermedad fue un factor predictor de mortalidad en el análisis multivariable. Es lógico

pensar que en los pacientes que cursaron con clínica compatible con insuficiencia cardiaca, persistencia del cuadro séptico, embolismos a distancia o complicaciones renales o del SNC se observen unas tasas de mortalidad más elevadas que en los que no aparecieron dichos eventos.

Frente a lo que cabría esperar, las EISP no fueron más frecuentes en el grupo de fallecidos. Este hecho concuerda con la serie de Van der Meer, quien observó que la mortalidad no depende del tipo de EI (EISVN o EISP) sino del germen y de la edad del paciente.

Tampoco la cirugía, el sexo ni la existencia de una lesión cardiaca previa han sido considerados factores predictores independientes de mortalidad global en los pacientes de nuestra serie.

CONCLUSIONES

- 1) Las características epidemiológicas de las EI se han modificado en los últimos años, destacando un aumento significativo de la edad de nuestros pacientes, una mayor frecuencia de infección valvular en pacientes sin cardiopatía estructural previa, una mayor detección de la puerta de entrada del germen causal, una menor incidencia de EI sobre cardiopatías congénitas y un cambio en el espectro de microorganismos causantes de la enfermedad (aumento de los casos provocados por estafilococos y enterococos y disminución de las endocarditis por otros gérmenes del tipo *Brucella*, *Coxiella* u hongos).
- 2) No se han producido cambios en cuanto a la frecuencia de infecciones sobre válvula nativa y protésica ni en cuanto a la válvula afectada en cada caso. Asimismo, se ha mantenido constante a lo largo de los años el porcentaje de casos de endocarditis en los que no se logró identificar el microorganismo causal.
- 3) En los últimos años de estudio se ha conseguido reducir significativamente el número de casos que cursaron con alguna complicación severa en la evolución de la enfermedad.
- 4) Aunque la tasa de cirugía precoz se ha mantenido constante a lo largo de los años, se observa una tendencia durante el segundo periodo de estudio a un aumento significativo del número de intervenciones programadas frente a una reducción de los casos quirúrgicos urgentes. Un mayor número de intervenciones durante la fase activa de la infección ha dado lugar a unas tasas muy bajas de cirugía tardía.
- 5) Se ha conseguido una disminución significativa de la mortalidad durante la fase precoz de la enfermedad. También se han reducido, de forma no significativa, las cifras de mortalidad global. Una vez superada la fase activa de la enfermedad la mortalidad en ambos periodos de estudio ha sido muy reducida.
- 6) La mayor edad de los pacientes, el antecedente de EI previa al evento actual, la aparición de complicaciones severas en la evolución de la enfermedad y la no identificación del microorganismo causante de la infección han demostrado ser factores pronósticos predictores independientes de mortalidad en los pacientes de nuestra serie.

- 7) Destacamos un aumento significativo de la supervivencia en dos grupos de pacientes considerados clásicamente de peor pronóstico: los pacientes de mayor edad y los diagnosticados de cardiopatía previa a la infección valvular. También se consigue un aumento en la supervivencia global, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística, del grupo de pacientes con EISP precoz.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) CONTREPOIS A. Notes on the early history of infective endocarditis and the development of an experimental model. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 461-6.
- 2) DURACK DT. Infective endocarditis. En: Wayne Alexander R, Schlant RC, Fuster V (eds). *Hurst's The Heart*, 9ed. Mc Graw Hill, New York 1998: 2205-2239.
- 3) HUFNAGEL CA, HARVEY WP, RABIL PJ. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgey* 1954; 35: 673-678.
- 4) DANIEL WG, MUGGE A, MARTIN RP et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991; 324: 795-800.
- 5) FEDERICO VALLÉS BELSUÉ, MANUEL ANGUIA SÁNCHEZ, M^a PILAR ESCRIBANO SUBIAS et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1384-1396.
- 6) IVERT TSA, DISMUKES WE et al. Prostetic valve endocarditis. *Circulation* 1984; 69: 223-32.
- 7) ACAR J, MICHEL PL, VARENNE O, et al. Surgical treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 94-98.
- 8) DELAHAYE F, GOULET V et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991: 1 year survey. *Eur Heart J* 1995; 16: 394-401.
- 9) BERLIN JA, ABRUTYN E et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995; 75: 933-936.
- 10) HOEN B, ALLA F et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1 year survey in France. *JAMA* 2002, Jul 3; 288(1): 75-81.
- 11) HOGSEVIK H, OLAISON L et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5 years prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74: 324-39.
- 12) ELEFThERIOS MYLONAKIS, STEPHEN B. CALThERWOOD. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-1330.
- 13) FERNANDEZ GUERRERO ML, VERDEJO C et al. Hospital-acquired infective endocarditis not asociated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 16-23.
- 14) LOPEZ JA, ROSS RS et al. Non bacterial thrombotic endocarditis: A reviw. *Am Heart J* 1987; 113: 773.
- 15) WEINSTEN L and SCHLESINGER JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (first of two parts). *N Eng J Med* 1974; 291: 832.
- 16) ROdBARD S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963; 27: 18.

- 17) WEINSTEN L and SCHLESINGER JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (second of two parts). *N Engl J Med* 1974; 291:1122.
- 18) EVERET ED and HIRSCHMANN JV. Transient bacteriemia and endocarditis prophylaxis: A review. *Medicine* 1977; 56:61.
- 19) DURACK DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995; 332:38.
- 20) HAMILL RJ. Role of fibronectin in infective endocarditis. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (Suppl 4): 5360.
- 21) TAKEDA S, PIER GB et al. Protection against endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis* by immunization with capsular polysaccharide-adhesin. *Circulation* 1991; 84: 2539.
- 22) SHIRO H, MULLER E et al. Transposon mutants of *Staphylococcus epidermidis* deficient in elaboration of capsular polysaccharide-adhesin and slime are avirulent in a rabbit model of endocarditis. *J Infect Dis* 1994; 169: 1042.
- 23) KARCHMER AW. Endocarditis infecciosa. En: Braunwald E (ed). *Tratado de Cardiología* 5ed. Mc Graw Hill Interamericana, México 1999: 1172-1201.
- 24) MESSNER RP, LAXDAL T et al. Rheumatoid factors in subacute bacterial endocarditis. Bacterium duration of disease or genetic predisposition? *Ann Intern Med* 1968; 68:746- 754.
- 25) SHEAGREN JN, TUAZON CU et al. Rheumatoid factor in acute bacterial endocarditis. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 887- 890.
- 26) MAISH B, EICHSTADT H et al. Immune reactions in infective endocarditis: I. Clinical data and diagnostic relevance of antimicrobial antibodies. *Am Heart J* 1983; 106:329-337.
- 27) DURACK DT, GILLILAND BC et al. Effect of immunization on susceptibility to experimental *Streptococcus Mutans* and *Streptococcus Sanguis* endocarditis. *Infect Immun* 1978; 22: 52-56.
- 28) GUTMAN RA, STRIKER GE et al. The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis. *Medicine* 1972; 51: 1-25.
- 29) LEVY RL, HONG R. The immune nature of subacute bacterial endocarditis nephritis. *Am J Med* 1973; 54: 645-652.
- 30) DURACK DT. Experimental bacterial endocarditis: IV. Structure and evolution of very early lesion. *J Pathol* 1975; 115: 81-89.
- 31) DURACK DT, BEESON PB. Experimental bacterial endocarditis: I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 44-49.

- 32) FREEDMAN LR, VALONE J Jr. Experimental infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1979; 22: 169-180.
- 33) PIPER, KORFER. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001; 85: 590-593.
- 34) FERRANS VJ, BOYCE SW. Infection of glutaraldehyde preserved porcine valve heterografts. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1123-36.
- 35) CASTILLO JC, ANGUITA M, et al. Pronóstico a corto plazo de las endocarditis sobre prótesis en pacientes no drogadictos. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 625-631.
- 36) RUBIO J, SAN ROMAN JA, et al. Endocarditis infecciosa en la estimulación con marcapasos. *Monocardio (órgano oficial de la Sociedad Castellana de Cardiología)* 1996; 45: 82-91.
- 37) RAMOS BAÑOS, GÓMEZ J, et al. Endocarditis sobre cable de marcapasos: análisis de 11 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 267-270.
- 38) MATHEW J, ADDAI T, et al. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1641-8.
- 39) MOSS R, MUNT B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003; 89: 577-581.
- 40) RIBERA E, MIRO JM, et al. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2043-50.
- 41) CICALINI S, FORCINA G, et al. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect* 2001; 42: 267-71.
- 42) HERMANS PE. The clinical manifestations of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 15-21.
- 43) CHAMBERS HF, KORZENIOWSKI OM et al. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and non addicts. *Medicine* 1983; 170-177.
- 44) BAUMGARTNER WA, MILLER DC et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1983; 35: 87-104.
- 45) RUTLEDGE R, KIM J, et al. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg* 1985; 120: 469.
- 46) HORSKOTTE D, PIPERC, et al. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 39-47.

- 47) ARVAY A and LENGYEL M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2: 340.
- 48) CALDERWOOD SB, SWINSKI LA. Risk factors for development of prosthetic valve endocarditis., *Circulation* 1985; 72: 31.
- 49) KARCHMER AW, ARCHER GL and DISMUKES WE. Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1983; 98: 447.
- 50) BAYLISS R, CLARKE C et al. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J* 1983; 50: 513-519.
- 51) ANGUITA M, ROMO E, VIÑALS M et al. Curación con tratamiento médico de un aneurisma micótico intracraneal en un paciente con endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos y miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 556-559.
- 52) DURACK DT. Prophylaxis of infective endocarditis. En: Mandell GL, Douglas RG, Jr, Dolin R (Eds). *Principles and practice of Infections Diseases*. Churchill Livingstone, New York 2000: 917-925.
- 53) STROM BL, ABRUTYN E, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-769.
- 54) VAN DER MEER JT, VAN WIJK et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135-139.
- 55) DAJANI AS, TAUBERT KA, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794-1801.
- 56) HEIDENREICH PA, BEAR J, et al. The clinical impact of echocardiography on antibiotic prophylaxis use in patients with suspected mitral valve prolapse. *Am J Med* 1997; 102: 337-343.
- 57) SANDRE R, SHAFRAN SD, et al. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 276-286.
- 58) WERNER G, SCHULZ R, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996; 100: 90-97.
- 59) SELTON-SUTY C, HOEN B, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997; 77: 260-263.
- 60) STROM BL, ABRUTYN E, et al. Risk factors for infective endocarditis. Oral hygiene and non dental exposures. *Circulation* 2000; 102: 2842-2848.

- 61) CASTILLO JC, ANGUITA M, et al. Factores de riesgo asociados a endocarditis sin cardiopatía predisponente. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 304-307.
- 62) CASTILLO JC, ANGUITA M, TORRES F, et al. Comparison of features of active infective endocarditis involving native cardiac valves in non intravenous drug users with and without predisposing cardiac disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1266-1269.
- 63) CARAMANIAN M, JOLY F, et al. Endocardite infectieuse sur stenose musculaire hypertrophique du ventricule gauche. *Arch Mal Coeur* 1971; 64: 1117-31.
- 64) FRANK S, BRAUNWALD E. Idiopathic hipertrophic stenosis: clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* 1968; 37: 759-88.
- 65) ALMIRANTE B. Profilaxis de la endocarditis infecciosa. Cuando, cómo y por qué. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 296-298.
- 66) DURACK DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995; 332: 38-44.
- 67) GLAUSER MP, BERNARD JP, et al. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis. Evidence for two mechanism of protection. *J Infect Dis* 1983; 147: 568-575.
- 68) MALINVERNI R, FRANCIOLI PB, et al. Comparison of single and multiple doses of prophylactic antibiotics in experimental streptococcal endocarditis. *Circulation* 1987; 76: 376-382.
- 69) MALINVERNI R, OVERHOLSER CD, et al. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extraction. *Circulation* 1988; 77: 182-187.
- 70) BERNEY P, FRANCIOLI P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis* 1990; 161: 281-285.
- 71) MOREILLON P, FRANCIOLI P, et al. Mechanism successful amoxicillin prophylaxis of experimental endocarditis due to *Streptococcus intermedius*. *J Infect Dis* 1985; 154: 801-807.
- 72) ZUCKERMAN JM, KAYE D. Prevention of endocarditis in the dental patient. *Infect Med* 2001; 18: 107-113.
- 73) DAJANI AS, BAWDON RE, BERRY MC, et al. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: What is the optimal dose?. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 157-160.
- 74) HALL G, NORD CE, et al. Elimination of bacteraemia after dental extraction: Comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 83-95.

- 75) DURACK DT, KAPLAN EL, BISNO AL. Apparent failures of endocarditis prophylaxis: Analysis of 52 cases submitted to a national registry. *JAMA* 1983; 250: 2318-2322.
- 76) LACASSIN F, HOEN B, LEPORT C et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968-1974.
- 77) DURACK DT. Antibiotic for prevention of endocarditis during dentistry: Time to scale back? *Am Intern Med* 1998; 129: 829-831.
- 78) VAN DER MEER JTM, THOMPSON J, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands: 1. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1863-1868.
- 79) ELIOPOULOS GM. Enterococcal endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective Endocarditis*, 2ed. New York: Raven Press; 1992:209-229.
- 80) BRUYN GAW, THOMPSON J, VAN DER MEER JWM. Pneumococcal endocarditis in adult patients. A report of five cases and review of the literature. *Q J Med* 1990; 74: 33-40.
- 81) BADDOUR LM, PHILLIPS TN, BISNO AL. Coagulase-negative staphylococcal endocarditis. Occurrence in patients with mitral valve prolapse. *Arch Intern Med* 1986; 146: 119-21.
- 82) LERNER PI, WEINSTEIN L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966; 274: 199-206; 259-266; 323-331; 388-393.
- 83) CARREL T, SCHAFFNER A, et al. Endocarditis in intravenous drug addicts and VIH infected patients: Possibilities and limitations of surgical treatment. *J Heart Valve Dis* 1993; 2: 140-147.
- 84) RUBENSTEIN E, NORIEGA ER, et al. Fungal endocarditis. Analysis of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 1975; 54: 331-344.
- 85) FABER M, FRIMODT-MOLLER N, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Scan J Infect Dis* 1995; 27: 483-487.
- 86) DRANCOURT M, BIRTLES R, et al. New serotype of *Bartonella henselae* in endocarditis and cat-scratch disease. *Lancet* 1996; 347: 441-443.
- 87) FANG G, KEYS TF, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteriemia: a prospective, multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 560-567.
- 88) CHEN YC, CHANG SC, et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis: A report of four cases and review of the literature. *Q J Med* 1992; 81:871-878.
- 89) GERACI JE, WILSON WR. Endocarditis due to gram negative bacteria: report of 56 cases. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 145-148.

- 90) COHEN PS, MAGUIRE JH, WEINSTEIN L. Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria: a review of the literature, 1945-1977. *Prog Cardiovasc Dis* 1980; 22: 205-242.
- 91) DOUGLAS JL, COBBS CG. Prosthetic valve endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective Endocarditis*, 2ed New York: Raven Press; 1992: 375-396.
- 92) THRELKELD MG, COBBS CG. Infectious disorders of prosthetic valves and intravascular devices. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995: 783-793.
- 93) DELVECCHIO G, FRACASSETTI O, LORENZI N. Brucella endocarditis. *Int J Cardiol* 1991; 33: 328-329.
- 94) LEPOR A, MAINARDI JL, et al. Streptococcus pneumoniae endocarditis in adults. A multicenter study in France in the era of Penicillin resistance (1991-1998). *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 327-337.
- 95) RAMIREZ A, ANGUITA M, CASTILLO JC, SILES JR, et al. Endocarditis por hongos en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral. Nuestra experiencia en 10 años. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 507-510.
- 96) MEHTA G. Aspergillus endocarditis after open heart surgery: an epidemiological investigation. *J Hosp Infect* 1990; 15: 245-253.
- 97) JOHNSTON BL, SCHLECH WF, MARRIE TJ. An outbreak of Candida parapsilosis prosthetic valve endocarditis following cardiac surgery. *J Hosp Infect* 1994; 28: 103-112.
- 98) ELLIS ME, AL-ABDELY H, et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 50-62.
- 99) NAVAS E. Endocarditis fúngica. E: Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA (eds). *Endocarditis Infecciosa*. Prous Science, Barcelona 2002: 243-250.
- 100) MAURIN M, RAOULT D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518-553.
- 101) RAOULT D, MARRIE TJ. Q fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 486-496.
- 102) RAOULT D, TISSOT-DUPONT H, FOUCAULT C, et al. Q fever 1985-1998: Clinical and epidemiological features of 1383 infections. *Medicine* 2000; 79: 109-123.
- 103) BROUQUI P, TISSOT-DUPONT H, DRANCOURT M, et al. Chronic Q fever. 92 cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 642-648.
- 104) ANGUITA M, CASTILLO JC, TORRES F, VALLÉS F. Endocarditis por fiebre Q. Evolución a largo plazo. *Med Clin (Barcelona)* 2000; 114: 478.

- 105) STEIN A, RAOULT D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 19-23.
- 106) BROUQUI P, RAOULT D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 177-207.
- 107) FOURNIER PE, MARRIE TJ, RAOULT D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1823-1834.
- 108) JONES RB, PRIEST JB, KUO C. Subacute chlamidial endocarditis. *JAMA* 1982; 247: 655-658.
- 109) MARRIE TJ, HARCZY M, MANN OE, et al. Culture negative endocarditis probably due to *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 1990; 161: 127-129.
- 110) LIBMAN E. Characterization of the various forms of endocarditis. *JAMA* 1923; 80: 813-818.
- 111) BARNES PD, CROOK DWM. Culture negative endocarditis. *J Infect* 1997; 66: 43-50.
- 112) HOEN B, SELTON-SUTY C, LACASSIN F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures. Analysis of 88 cases from a oneyear nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 501-506.
- 113) NABER CK, ERBEL R. Diagnosis of culture negative endocarditis: novel strategies to prove the suspect guilty. *Heart* 2003; 89: 241-243.
- 114) TERPENNING MS, BUGGY BP, KAUFFMAN CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; 83: 626-634.
- 115) MCKINSEY DS, RATTIS TE, BISNO AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82: 681-688.
- 116) TERPENNING MS, BUGGY BP, KAUFFMAN CA. Hospital-acquired infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1601-1603.
- 117) LEDERMAN MM, SPRAGUE L, WALLIS RS, et al. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 52.
- 118) MANOLIS AS, MELITA H. Echocardiographic and clinical correlates in drug addicts with infective endocarditis. Implications of vegetation size. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2461-2465.
- 119) LAMAS CC, EYKYN SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003; 89: 258-62.
- 120) GRIJALVA M, HORVATH R, DENDIS M, et al. Molecular diagnosis of culture negative infective endocarditis: clinical validation in a group of a surgically treated patients. *Heart* 2003; 89: 263-8.

- 121) FELNER JM, DOWELL UR. Anaerobic bacterial endocarditis. *N Engl J Med* 1970; 283: 1188.
- 122) MORRIS A, GUILD I. Endocarditis due to *Corynebacterium pseudodiphthericum*: five case reports review, and antibiotic susceptibilities of nine strains. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 887.
- 123) ELLNER JJ, ROSENTHAL MS, LERNER PI, et al. Infective endocarditis caused by slow-growing, fastidious, gramnegative bacteria. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 145.
- 124) WASHINGTON JA II, ILSTRUP DM. Blood cultures: issues and controversies. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 792-802.
- 125) WONG JD, JANDE JM. Association of an important *Neisseria* species, *Neisseria elongata* subsp. *Nitroreducens*, with bacteriemia, endocarditis and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 719.
- 126) WASHINGTON JA II. The role of the microbiology laboratory in the diagnosis and antimicrobial treatment of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 22.
- 127) JACOBS F, ABRAMOWICZ D, VEREERSTRATER P, et al. *Brucella* endocarditis. The role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 740-743.
- 128) KUEHNERT MJ, CLARK E, et al. *Candida albicans* endocarditis associated with a contaminated aortic valve allograft: Implications for regulation of allograft processing. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 688-691.
- 129) TOMPKINS LS, ROESSLER BJ, REDD SC, et al. *Legionella* prosthetic-valve endocarditis. *N Engl J Med* 1988; 318: 530-535.
- 130) DAVIES S, EGGINGTON R. Recovery of *Mycoplasma hominis* from blood culture media. *Med Lab Sci* 1991; 48: 110-113.
- 131) DRANCOURT M, MAINARDI JL, BROUQUI P, et al. *Bartonella (Rochalimaea) Quintana* endocarditis in three homeless men. *N Engl J Med* 1995; 332: 424-428.
- 132) RAOULT D, FOURNIER PE, DRANCOURT M et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 646-652.
- 133) SHAPIRO DS, KENNEY SC, JOHNSON M, et al. *Chlamidia psittaci* endocarditis diagnoses by blood culture. *N Engl J Med* 1992; 326: 1192-1195.
- 134) AUSTIN SM, SMITH SM, et al. Case report: serologic evidence of acute murine typhus infection in a patient with culture-negative endocarditis.

- 135) SARRIÁ C, VILACOSTA I, SAN ROMÁN JA. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA (eds). Prous Science, Barcelona 2002: 57-77.
- 136) WEINSTEIN L, RUBIN RH. Infective endocarditis-1973. *Prog Cardiovasc Dis* 1973; 16: 239-274.
- 137) ANGUITA M, TORRES F, CASTILLO JC, SILES JR, et al. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 2): 16-21.
- 138) PROUFIT WL. Skin signs of infective endocarditis. *Am Heart J* 1983; 106: 1451-1453.
- 139) 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: 633-638.
- 140) KARCHMER AW. Infective endocarditis. En: Braunwald, E (Ed9. *Heart disease. A text book of Cardiovascular Medicine*, fifteenth ed. WB. Saunders Company, Philadelphia 1997; 1077-1125.
- 141) COBBS CG, LIVINGSTON WK. Special problems in the management of infective endocarditis. En: Bisno AL (Ed). *Treatment of infective endocarditis*. Grune & Stratton, New York 1981; 14-166.
- 142) ROTH M. Ueber Netzhautaffectionem bie wundfiebern. *Deutsch Z Chic* 1872; 1: 471.
- 143) LITTEN M. Ueber acute maligne endocarditis und die dabei vorkommender retinalveränderungen. *Charit Ann* 1878; 3: 137.
- 144) DOHERTY WB, TRUBECK M. Significant hemorrhagic retinal lesions in bacterial endocarditis (Roth's spots). *JAMA* 1931; 97: 308.
- 145) GONZÁLEZ-JUANATEY C, GONZÁLEZ GAY MA, LLORCA J, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine* 2001; 80: 9-19.
- 146) CHURCHILL MA Jr, GERACI JE, HUNDER GG. Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1977; 87: 754-759.
- 147) NETZER ROM, ZOLLINGER E, SEILER C, et al. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart* 2000; 84: 25-30.
- 148) TING W, SILVERMAN NA, et al. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990; 82 (Suppl 4): 105-109.
- 149) CASSADA DC, STEVENS SL, et al. Mesenteric pseudoaneurism resulting from septic embolism. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 597-600.

- 150) MILLAIRE A, LEROY O, GADAY V et al. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1997; 18: 677-684.
- 151) DOSSA CD, SHEPARD AD, REDDY DJ, et al. Acute aortic occlusion. A 40-year experience. *Arch Surg* 1994; 129: 603-608.
- 152) BAYER AS, BOLGER AF, TAUBERT KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-2948.
- 153) VILACOSTA I, CAMINO A, SARRIA C, et al. Mechanical compresión of a coronary artery due to a periannular extensión of aortic endocarditis: Diagnosis by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1994; 128: 823-827.
- 154) BONOW RO, CARABELLO B, DE LEON Jr AC, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines (Comitte on management of patients with valvular heart disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-1984.
- 155) MOON MR, STINSON EB, MILLER DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 239-264.
- 156) GONZÁLEZ VILCHEZ FJ, MARTIN DURAN R, DELGADO RAMIS C, et al. Endocarditis infecciosa activa complicada con absceso paravalvular, revisión de 40 casos. *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 306-312.
- 157) GRAUPNER C, VILACOSTA I, SAN ROMAN JA, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1204-1211.
- 158) LAMAS CC, EYKYN SJ. Bicuspid aortic valve-A silent danger: Análisis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 336-341.
- 159) RODER BL, WANDALL DA, et al. Neurologic manifestations in *Staphilococcus aureus* endocarditis: A review of 260 bacteriemia cases in non drug addicts. *Am J Med* 1997; 102: 379-386.
- 160) HEIRO M, NIKOSKELAINEN J, et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: A 17 year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781-2787.
- 161) VILACOSTA I, GRAUPNER C, SAN ROMAN JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489-1495.
- 162) KANTER MC, HART RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology* 1991; 41: 1015-1020.

- 163) STECKELBERG JM, MURPHY JG, BALLARD D, et al. Emboli in infective endocarditis: The prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635-640.
- 164) HARRIS PS, COBBS G. Cardiac, cerebral and vascular complications of infective endocarditis. *Cardiol Clin* 1996; 14: 437-450.
- 165) HERMANS PE. The clinical manifestations of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 13-19.
- 166) LEVINE DP, CUSHING RD, JUI J, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphilococcus aureus* endocarditis in the Detroit Medical Center. *Ann Intern Med* 1982; 97: 330-338.
- 167) O'CONNOR DT, WEISMAN MH, FIERER J. Activation of the alternate complement pathway in *Staph. aureus* infective endocarditis and its relationship to thrombocytopenia, coagulation abnormalities, and acute glomerulonephritis. *Clin Expe Immunol* 1978; 34: 179-187.
- 168) NEUGARTEN J, BALDWIN DS. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med* 1984; 77: 297-304.
- 169) MONTSENY JJ, MEYRIER A, et al. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 63-73.
- 170) VON REYN CF, LEVY BS, et al. Infective endocarditis: An analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-518.
- 171) SHAPIRO SM, BAYER AS. Transesophageal and Doppler echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Chest* 1991; 100: 1125-1130.
- 172) BIRMINGHAM GD, RAHKO PS, BALLANTINE R. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiogram. *Am Heart J* 1992; 123: 774-781.
- 173) KARALIS DG, BANSAL RC, HAUCK AJ, et al. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis: clinical and surgical implications. *Circulation* 1992; 86: 353-362.
- 174) DURACK DT, LUKES AS, BRIGHT DK. Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
- 175) BAYER AS, WARD JI, GINZTON LE, SHAPIRO SM. Evaluation of new criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 211-219.

- 176) HOEN B, SELTON-SUTY C, DANCHIN N, et al. Evaluation of the Duke criteria versus the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 905-909.
- 177) CECCI E, PARRINI I, CHINAGLIA A, et al. New diagnostic criteria for infective endocarditis, a study of sensitivity and specificity. *Eur Heart J* 1997; 18: 1149-1156.
- 178) SEKERES MA, ABRUTYN E, BERLIN JA, et al. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1185-1190.
- 179) SHIVELY BK, GURULE FT, ROLDAN CA, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 391-397.
- 180) SHAPIRO SM, YOUNG E, DE GUZMAN S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994; 105: 377-382.
- 181) DANIEL WG, MUGGE A, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993; 71: 210-215.
- 182) DODDS GA, SEXTON DJ, DURACK DT, et al. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 403-407.
- 183) HOEN B, BEGUINOT I, RABAUD C, et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: Analysis of 100 patients with acute fever or fever of unknown origin.
- 184) LAMAS CC, EYKYN SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: Analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 713-719.
- 185) FOURNIER PE, CASALTA JP, HABIB G, et al. Modifications of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996; 100: 629-633.
- 186) LINDNER JR, CASE RA, et al. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis: An evaluation based on the pretest probability of disease. *Circulation* 1996; 93: 730-736.
- 187) MILLAR BC, MOORE JE, MALLON P, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis—a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 673-80.

- 188) BOSSHARD PP, KRONENBERG A, et al. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by Broad-Range polimerase chain reaction: a 3 year experience. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 167-72.
- 189) DANIEL WG, SCHRÓDER E, NONNAST-DANIEL, LICHTLEN PR. Conventional and transesophageal echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl J): 287-292.
- 190) SAN ROMAN JA, VILACOSTA I, SARRIÁ C, et al. Clinical course, microbiological profile and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1075-1079.
- 191) IRANI WN, GRAYBURN PA, AFRIDI I. A negative transthoracic echocardiogram obviates the need for transesophageal echocardiography in patients with suspected native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 101-103.
- 192) VILACOSTA I, SARRIÁ C, SAN ROMÁN JA. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA (eds). *Endocarditis Infecciosa*. Prous Science, Barcelona 2002: 161-170.
- 193) PANIDIS IP, KOTLER MN, MINTZ GS, et al. Right Heart endocarditis: Clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1984; 107: 759-764.
- 194) HECHT SR, BERGER M. Right sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992; 117: 560-566.
- 195) MESA JM, OLIVER J, DOMINGUEZ F, et al. Endocarditis infecciosa derecha. Experiencia en una serie de 35 pacientes. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 13-17.
- 196) BERGER M, DELFIN LA, JELVEH M, GOLDBERG E. Two-dimensional echocardiographic findings in right-sided infective endocarditis. *Circulation* 1980; 61: 855-861.
- 197) SAN ROMAN JA, VILACOSTA I, ZAMORANO JL, et al. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1226-1230.
- 198) CASSLING RS, ROGLER WC, Mc MANUS BM. Isolated pulmonic valve infective endocarditis: A diagnostically elusive entity. *Am Heart J* 1985; 109: 558-567.
- 199) SUWA M, SHIMIZU G, DOI Y et al. Two-dimensional echocardiography of ruptured pulmonic valve with infective endocarditis. *Am Heart J* 1984; 107: 1027-1029.
- 200) PULEO JA, SHAMMAS NW, KELLY P, ALLEN M. *Lactobacillus* isolated pulmonic valve endocarditis with ventricular septal defect detected by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1994; 128: 1248-1250.

- 201) SHARMA S, DESAI G, PILLAI MG, et al. Clinical and diagnostic features of pulmonary valve endocarditis in the setting of congenital cardiac malformations. *Int J Cardiol* 1985; 9: 457-464.
- 202) GERSONY WM, HAYES CJ, DRISCOLL DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87 (Suppl I): 121-126.
- 203) KARMAJU S, NELSON K, WILLIAMS DN, et al. *Staphylococcus lugdunensis* pulmonary valve endocarditis in a patient on chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 1999; 19: 605-608.
- 204) HUSSAIN KM, KABINS S, LIEB D, et al. Coagulase-negative staphylococcus endocarditis restricted to the normal pulmonic valve in a patient with end-stage renal disease: case report and review. *Clin Infect Dis* 1998; 1550-1552.
- 205) HEARN CJ, SMEDIRA NG. Pulmonic valve endocarditis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 456-457.
- 206) BUSBY WJ, CAMPBELL AJ, ILSLEY CDJ. *Streptococcus bovis* infection of the pulmonary valve in an elderly woman with a colonic polyps. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 166-169.
- 207) CALLEJA F, EGUARAS MG, CHACON A, et al. Pulmonary valve endocarditis during puerperal sepsis. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33: 292-294.
- 208) SODING PF, KLINCK JR, et al. Infective endocarditis of the pulmonary valve following pulmonary artery catheterisation. *Intensive Care Med* 1994; 20: 222-224.
- 209) AKRAM M, KHAN IA. Isolated pulmonic valve endocarditis caused by group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*)- A case report and literature review. *Angiology* 2001; 52: 211-215.
- 210) NAKAMURA K, SATOMI G, SAKAI T, et al. Clinical and echocardiographic features of pulmonary valve endocarditis. *Circulation* 1983; 67: 198-204.
- 211) FERRIERI P, GEWITZ MH, GERBER MA, et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Circulation* 2002; 105: 2115-2127.
- 212) MARTINO P, MICOZZI A, VENDITTI M, et al. Catheter-related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 250-257.
- 213) COHEN GI, KLEIN AL, CHAN KL, et al. Transesophageal echocardiographic diagnosis of right-sided cardiac masses in patients with central lines. *Am J Cardiol* 1992; 70: 925-929.

- 214) GILBERT BW, HANEY RS, CRAWFORTH F, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of vegetative endocarditis. *Circulation* 1977; 55: 346-353.
- 215) RODBARD S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963; 27: 18-28.
- 216) ERBEL R, ROHMANN S, DREXLER M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988; 9: 43-53.
- 217) MUGGE A, DANIEL WG, KRANK G, LICHTLEN PR. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 631-638.
- 218) TAAMS MA, GUSSENHOVEN EJ, BOS E, et al. Enhanced morphological diagnosis in infective endocarditis by transesophageal echocardiography. *Br Heart J* 1990; 63: 109-113.
- 219) PEDERSEN WR, WALKER M, OLSON JD, et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991; 100: 351-356.
- 220) ROUDAUT R, BARBEAU P, LEHERISSIER A, et al. Diagnostic contribution of transesophageal echocardiography in infectious endocarditis. A propose of 101 cases. *Arch Mal Coeur* 1993; 86: 49-55.
- 221) FOWLER VG, SANDERS LL, KONG LK, et al. Infective endocarditis due to staphylococcus aureus: 59 propectively identified cases with follow-up. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 106-114.
- 222) SOCHOWSKI RA, CHAN KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 216-221.
- 223) FLACHSKAMPF FA, DANIEL WG. Role of transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2000; 84: 3-4.
- 224) WHITCOMB DC. Bugs in the blood: Acute staphylococcal septicemia and endocarditis diagnosed by staining the buffy coat. *NC Med J* 1986; 47: 293-5.
- 225) WERNER AS, COBBS CG, KAYE D, et al. Studies on the bacteraemia of bacterial endocarditis. *JAMA* 1967; 202: 199.
- 226) CROWDER JG, WHITE A. Teichoic acid antibodies in staphylococcal and no staphylococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 1972; 77: 87-90.
- 227) STINSON EB, CASTELLINO RA, SHUMWAY NE. Radiologic signs in endocarditis following prosthetic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; 56: 554-61.

- 228) MILLER MH, CASEY JI. Infective endocarditis: new diagnostic techniques. *Am Heart J* 1978; 96: 123-8.
- 229) RIBA AL, THAKUR ML, et al. Imaging experimental endocarditis with Indium 111 labeled blood cellular components. *Circulation* 1979; 59: 336-49.
- 230) ADAMS BK. Tc 99m leukocyte scintigraphy in infective endocarditis. *Clin Nucl Med* 1995; 20 (5); 395-7.
- 231) MILLS J, ABBOT J, et al. Role cardiac catheterisation in infective endocarditis. *Chest* 1977; 72: 576-82.
- 232) DINUBILE MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994; 121: 873-876.
- 233) BESNIER JM, CHOUTET P. Medical treatment of infective endocarditis: general principles. *Eur Heart J* 1995 (Suppl B); 16: 72-74.
- 234) LEPORT C, PERRONNE C, MASSIP P, et al. Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 871-876.
- 235) KUBACK BM, NIMMAGADDA AP, HOLT CD. Progresos en el tratamiento médico y la antibioterapia en la endocarditis infecciosa. *Clin Cardiol Norteam (ed esp)* 1996; 3: 401-431.
- 236) DRAKE TA, SANDE MA. Experimental endocarditis. En: *Experimental models in antimicrobial chemotherapy*, Vol 1. Academic Press Inc, London 1986.
- 237) CARBON C, CREMIEUX AC, FANTIN B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of therapy of experimental endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 37-51.
- 238) CARBON C. Experimental endocarditis: A review of its relevance to human endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl D): 71-85.
- 239) CREMIEUX AC, CARBON C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic requirements for antibiotic therapy of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2069-2074.
- 240) SARRIÁ C, VILACOSTA I, SAN ROMÁN JA. Tratamiento médico de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA (eds). *Endocarditis Infecciosa*. Prous Science, Barcelona 2002, 277-306.
- 241) RODRÍGUEZ-AVIAL, LÓPEZ-DÓRIGA C. Estreptococos del grupo viridans. En: Picazzo JJ, Romero Vivas J (Eds). *Infecciones por gram positivos*. Centro de estudios de Ciencias de la Salud, Madrid 1996; 113-125.

- 242) WILSON WR, KARCHMER AW, DAJANI AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to Streptococci, Enterococci, Staphylococci and HACEK microorganism. JAMA 1995; 274: 1706-1713.
- 243) 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: 264-267.
- 244) WILSON WR. Ceftriaxone sodium therapy of penicillin G-susceptible streptococcal endocarditis. JAMA 1992; 267: 279-280.
- 245) Carratalá j, gudiol f. Life-threatening infections due to penicillin-resistant viridans streptococci. Curr Opin Infect Dis 1995; 8: 123-126.
- 246) SCHLEMMER B, FALKMAN H, BOUDJADJA A, et al. Teicoplanin for patients allergic to vancomycin. N Engl J Med 1988; 318: 1127-1128.
- 247) FRANCIOLI P. Antibiotic treatment of streptococcal and enterococcal endocarditis: an overview. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 75-79.
- 248) CARRATALÁ J, ALCAIDE F, et al. Bacteremia due to viridans Streptococci that are highly resistant to penicillin: increase among neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 1995; 20: 1169-1173.
- 249) BOCHUD P-Y, CALANDRA T, FRANCIOLI P. Bacteremia due to viridans Streptococci in neutropenic patients : A review. Am J Med 1994 ; 97 : 256-264.
- 250) BLACK A, FERRAZ V. A case of infective endocarditis caused by viridans group streptococcus resistant to ceftriaxone. South A Med J 2001; 91: 407.
- 251) FARLEY MM. Group B streptococcal disease in non pregnant adults. Clin Infect Dis 2001; 15: 556-561.
- 252) BURKERT T, WATANAKUNAKORN C. Group A streptococcus endocarditis : Report of five cases and review of literatura. J Infect 1993; 23: 307-316.
- 253) AZZAM ZS, RON Y, et al. Group B streptococcal tricuspid valve endocarditis: A case report and review of literature. Int J Cardiol 1998; 64: 259-263.
- 254) DEL RÍO A, GARCÍA DE LA MARÍA C, et al. Avances en el tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa en el año 2000. Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24: 109-128.
- 255) WHILHELM MP, ESTES L. Vancomycin. Mayo Clin Proc 1999; 74: 928-935.
- 256) JETT BD, HUYCKE MM, GILMORE MS. Virulence of enterococci. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 462-478.
- 257) ELIOPOULOS GM. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 117-133.
- 258) PITTED D, HARDING I. Infective endocarditis and glycopeptides. J Infect 1998; 37: 127-135.

- 259) OLAISON L, SCHADEWITZ K, for the 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: 159-166.
- 260) MANDELL GL, VEST TK. Killing of intraleukocytic *Staphylococcus aureus* by rifampin: In vitro and in vivo studies. *J Infect Dis* 1972; 125: 486-490.
- 261) GAVALDÁ J, MIRÓ JM, TORRES C, et al. Eficacia de la combinación de ampicilina más ceftriaxona o cefotaxima en el tratamiento de pacientes con endocarditis producida por enterococo faecalis. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (Supl 1): Abstr 578.
- 262) CISTERNA R, IBARRA K, MORLA A. Estudio multicéntrico de resistencias en Enterococos. Papel de la teicoplanina. *Rev Esp Quimioterap* 1999; 12: 237-243.
- 263) Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998; 79: 207-210.
- 264) FERNANDEZ-GUERRERO M, ALARCÓN A, FORTUN J, LLINARES P. Endocarditis e infecciones cardiovasculares. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J (Eds). *Protocolos clínicos SEIMC* 2002; 5: 3-14.
- 265) KARCHMER AW. *Staphylococcus aureus* and vancomycin: the sequel. *Ann Intern Med* 1991; 115: 739-741.
- 266) BIAVASCO F, VIGNAROLI C, VARALDO PE. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 403-417.
- 267) FORTUN J, NAVAS E, MARTÍNEZ-BELTRAN J, et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *staphylococcus aureus* in drug abusers: Cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 120-125.
- 268) DAILEY CF, DILETO-FANG CL, et al. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2304-2308.
- 269) RIBERA E, GÓMEZ-JIMÉNEZ J, CORTÉS E, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *staphylococcus aureus* endocarditis. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 969-974.

- 270) DWORKIN RJ, LEE BL, SANDE MA, et al. Treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; ii: 1071-1073.
- 271) HELDMAN AW, HARTERT TV, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection-users: Prospective randomised comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101: 68-76.
- 272) ZAVASKY DM, SANDE MA. Reconsideration of rifampicin : A unique drug for a unique infection. *JAMA* 1998; 279: 1575-1577.
- 273) RUBENSTEIN E, LANG R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 84-9.
- 274) TUNKEL AR, KAYE D. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurol Clin* 1993; 419-440.
- 275) ROUDAUT R, ROUDAUT MF, et al. Anticoagulation des protheses valvulaires mécaniques. Les situations difficiles. *Arch Mal Cœur* 2001 ; 94 : 1285-1290.
- 276) CROFT CH, WOODWARD W, et al. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1650-1655.
- 277) MOON MR, STINSON EB, MILLER C. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 239-264.
- 278) PELLETIER LL, PEDERSDORF R. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine* 1977; 56:287-313.
- 279) GRIFFIN FM, JONES G, COBBS CG. Aortic insufficiency in bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1972; 76: 23-28.
- 280) BOYD AD, SPENCER FC. Infective endocarditis: Analysis of 54 surgically treated patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 23-30.
- 281) D'AGOSTINO RS, MILLER DC, STINSON RS, et al. Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines the operative outcome? *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 429-438.
- 282) JOHN MD, HIBBERD PL, KARCHMER AW, et al. Staphylococcus aureus peosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1302-1309.
- 283) ROHMANN S, SEIFERT T, et al. Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: Implications for surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1991; 39: 273-280.

- 284) CHOSSAT R, THOMAS D, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. *Eur Heart J* 1999; 20: 232-241.
- 285) SANZ O, SAN ROMAN JA, VILACOSTA I, et al. Perfil clínico y pronóstico de los pacientes con endocarditis y pseudoaneurismas perianulares. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 181-185.
- 286) WEINSTEIN L. Life-threatening complications of infective endocarditis and their managements. *Arch Intern Med* 1986; 146: 953-957.
- 287) MUGGE A, DANIEL WG. Echocardiographic assessment of vegetations in patients with infective endocarditis: prognostic implications. *Echocardiography* 1995; 12: 651-661.
- 288) DINUBILE MJ, CALDERWOOD SB, et al. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1213-1217.
- 289) TORNOS P, PERMANYER-MIRALDA G, et al. Long-term complications of native valve endocarditis in non-addicts: A 15-year follow up study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 567-572.
- 290) HORSTKOTTE D, CORNELIA P. Endocarditis. En: Acar J, Bodnar E (Eds. *Acquired Herat valve disease, Volume II*. ICR Publisher, London 1995; 596-677.
- 291) CORMIER B, VAHANIAN A. Echocardiography and indications for surgery. *Eur Heart J* 1995; 16: 68-71.
- 292) CHASTRE J, TROUILLET JL. Early infective endocarditis on prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16: 39-47.
- 293) ACAR C, TOLAN M, et al. Homograft replacement of the mitral valve. Graft selection, technique of implantation, and results in forty-three patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 367-380.
- 294) CASTILLO JC, ANGUITA MP, RAMÍREZ A, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000; 83: 525-530.
- 295) TORNOS P, OLONA M, ALMIRANTE B, et al. Infective endocarditis in the elderly. *Eur Heart J* 1998; 19 (Abstr. Suppl): 256.
- 296) CAMUS CH, LEPORTE C, et al. Sustained bacteraemia in 26 patients with a permanent endocardial pacemaker: Assessment of wire removal. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 46-55.

- 297) TORNOS P, ALMIRANTE B, OLONA M, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 381-386.
- 298) DELAHAYE F, ECOCHARD R, et al. The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 48-53.
- 299) TORNOS MP. Pronóstico de la endocarditis infecciosa. E: Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA (eds). *Endocarditis Infecciosa*. Prous Science, Barcelona 2002: 323-327.
- 300) FERNÁNDEZ GUERRERO ML. La endocarditis infecciosa 100 años después de Osler. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 377-383.
- 301) BISHARA J, LEIBOVICI L, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (10): 1636-43.
- 302) WALLACE SM, WALTON BI, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88 (1): 53-60.
- 303) NETZER ROM, ALTWEGG SC, ZOLLINGER E, et al. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002; 88 (1): 61-66.
- 304) CALDERWOOD SP, SWINSKY LA, KARCHMER AW, et al. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 776-83.
- 305) CABELL CH, JOLLIS JG, PETERSON GE, et al. Changing patients characteristic and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90-94.
- 306) 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: 1686-1691.