



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Estudio de una Cohorte de Pacientes con
Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario
de Segundo Nivel.**

D^a Ana Isabel Peláez Ballesta

2019

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa
en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

Directores:

- **Dra. Elisa García Vázquez**, Profesora Contratada Doctora del Departamento de Enfermedades infecciosas de la Universidad de Murcia. Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Doctorando:

D^a Ana Isabel Peláez Ballesta
Licenciada en Medicina
2019

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

AGRADECIMIENTOS

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario
de Segundo Nivel.

Agradecimientos:

A mis padres, porque gracias a ellos he podido llegar a ser quien soy.

*A Cris por su paciencia y apoyo a lo largo de estos años, eres parte de mi alma y mi
persona.*

A mi tío Eduardo porque si me enamoré de la medicina fue por tí.

A toda mi familia por siempre estar ahí.

A Golum y Chica mis incondicionales.

*A Dra. Elisa García Vázquez por su ayuda, dedicación y paciencia en la realización
de esta tesis.*

A Enrique Mené por su apoyo, confianza y ser como un padre para mi.

*Y en especial a mi hermano Luis, por ser mi guía, mi protector, por siempre estar
orgulloso de mi, por ayudarme cuando te necesitaba, por darme todo sin pedir nada
a cambio, por enseñarme a ser mejor persona y porque sé, que desde donde estés,
siempre estarás a mi lado y en mi corazón. Te quiero.*

“Y aunque las noches sean oscuras, al día siguiente siempre sale el sol”.

“La vida no trata de encontrarse a uno mismo, sino de crearse a uno mismo”.

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario
de Segundo Nivel.

ÍNDICE

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

Índice:

Abreviaturas	13
Resumen	17
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. Reseña Histórica.	25
1.2.- Definición y Criterios Diagnósticos.	30
1.3.- Etiología microbiológica.	37
1.4. Técnicas de Imagen.	43
1.5. Complicaciones.	48
1.6. Tratamiento.	54
1.7. Tratamiento quirúrgico.	63
1.8. Seguimiento y pronóstico a corto y largo plazo.	65
1.9. Profilaxis.	66
2. JUSTIFICACIÓN	69
3. OBJETIVOS	73
4. PACIENTES Y MÉTODOS	77
4.1. Diseño del estudio.	79
4.2. Características del Hospital.	79
4.3. Selección de pacientes.	81
4.4. Estudio microbiológico.	82
4.5. Estudio del paciente.	82
4.6. Análisis de los factores pronósticos asociados a mortalidad de las EI.	98
4.7. Análisis estadístico.	99

5.- RESULTADOS	101
5.1. Características epidemiológicas de la cohorte.	103
5.2. Características clínicas de los pacientes con endocarditis infecciosa. Criterios de Duke menores y mayores. Complicaciones.	112
5.3. Diagnóstico de endocarditis: rendimiento de pruebas microbiológicas y estudio ecocardiográfico.	117
5.4. Indicaciones de cirugía y resultados.	126
5.5 Tratamiento antibiótico.	130
5.6. Factores pronósticos asociados a mortalidad.	135
5.7. Análisis por subgrupos de pacientes.	143
6. DISCUSIÓN.	163
6.1. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la cohorte.	165
6.2. Prevalencia de los Criterios Clínicos Menores De Duke.	172
6.3. Diagnóstico de Endocarditis: rendimiento de pruebas microbiológicas y estudio ecocardiográfico.	173
6.4 Complicaciones relacionadas con EI e indicación de Cirugía Cardiaca.	178
6.5. Adecuación del Tratamiento.	184
6.6. Pronóstico y Mortalidad.	188
6.7. Limitaciones del estudio.	193
6.8. Puntos de mejora.	194
7. CONCLUSIONES	197
8. BIBLIOGRAFÍA	203
9. ANEXOS	235

ABREVIATURAS

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

Abreviaturas:

- (ACV) Accidente cerebro-vascular.
- (ADVP) Adicto a drogas vía parenteral.
- (BGN) Bacilos Gram negativos.
- (BGP) Bacilos Gram positivos.
- (CCV) Cirugía cardiovascular.
- (CMHO) Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.
- (DAS) Defecto atrial septal.
- (DLP) Dislipemia.
- (DM) *Diabetes mellitus*.
- (DS) Desviación estándar.
- (DVS) Defecto ventricular septal.
- (EI) Endocarditis infecciosa.
- (EPOC) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- (ESI/CMH) Estenosis subaórtica idiopática/cardiomiopatía hipertrófica.
- (ETE) Ecocardiografía transesofágica.
- (ETT) Ecocardiografía transtorácica.
- (EVN) Endocarditis válvula nativa.
- (EVP) Endocarditis válvula protésica.
- (18-F-FDG-PET/TC): Tomografía por emisión de positrones con 18- fluoro desoxiglucosa.
- (FEVI) Fracción de eyección del Ventrículo izquierdo.
- (GAME-SEICAV) Grupo de Apoyo al manejo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares.
- (GRD) Grupo Relacionado por Diagnóstico.
- (HC) Hemocultivos.
- (HCUVA/HUVA) Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- (HGURM) Hospital General Universitario Rafael Méndez de Lorca.
- (HTA) Hipertensión arterial.
- (IAM) Infarto agudo de miocardio.
- (IC) Intervalo de confianza.
- (ICC) Insuficiencia cardiaca congestiva

- (IV) intravenoso.
- (LES) Lupus eritematoso sistémico.
- (MCP/DAI) Marcapasos /dispositivo automático implantable.
- (NYHA) New York Heart Association.
- (PCR) Proteína C reactiva.
- (PROA) Programa de optimización del uso de antibióticos.
- (OPAT) Terapia antibiótica parenteral ambulatoria.
- (RCP) Reanimación cardiopulmonar.
- (RIQ) Recorrido intercuartílico.
- (RM) Resonancia magnética.
- (RR) Riesgo relativo.
- (SAMR) *Staphylococcus aureus* meticilin resistente.
- (SAMS) *Staphylococcus aureus* meticilin sensible.
- (SCNE) *Staphylococcus coagulasa negativa*.
- (SEC) Sociedad Española de Cardiología .
- (SEIMC) Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- (SEMI) Sociedad Española de Medicina Interna.
- (SIDA) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- (SPECT/TC) Tomografía computerizada de emisión monofotónica.
- (TAR) Terapia antiretroviral.
- (TAAN) Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.
- (TC/TAC) Tomografía axial computerizada.
- (UCI) Unidad de Cuidados Intensivos.
- (VIH) Virus inmunodeficiencia humana.
- (VO) Vía oral.
- (VPP) Valor predictivo positivo.
- (VM) Ventilación mecánica.
- (VSG) Velocidad de sedimentación globular.

RESUMEN

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

RESUMEN:

Objetivos:

La endocarditis infecciosa (EI) se asocia a una elevada mortalidad, así como al desarrollo de complicaciones graves, a pesar de la mejora en las técnicas diagnósticas y en los protocolos terapéuticos médicos y quirúrgicos. La mayoría de los estudios analizan cohortes de pacientes en hospitales de tercer nivel, que podrían no reflejar las características de la casuística en centros de segundo nivel. El objetivo de este estudio es analizar las características de una cohorte de pacientes diagnosticados de EI en un hospital de 2º nivel durante un periodo de 17 años para así poder establecer puntos de mejora en el abordaje de estos pacientes en nuestro centro.

Metodología:

Estudio descriptivo observacional de una cohorte de pacientes con diagnóstico de EI valorados en el Hospital Universitario Rafael Méndez de Lorca y en el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2017; se utilizaron las historias clínicas en papel y electrónica, se registraron variables que hacían referencia a aspectos demográficos, comorbilidades, clínica de presentación, microbiología, complicaciones, tratamiento médico y quirúrgico, tiempos hasta el diagnóstico, traslado a centro quirúrgico y de demora hasta el acto quirúrgico (en caso de ser necesario) y mortalidad. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS18.

Resultados:

Se revisaron un total de 101 casos con diagnóstico de EI según criterios de Duke 94% con hemocultivos positivos y ningún diagnóstico serológico; todos los casos con HC negativos habían recibido previamente antibióticos. La mediana de edad fue de 64,5 años, con predominio del sexo masculino (2:1), y un alto índice de Charlson asociado, con afectación predominante de afectación de válvula nativa frente a protésica (y de tardía frente a precoz), así como de los casos de EI de adquisición comunitaria frente a nosocomial, siendo predominante la afectación de la válvula aórtica y mitral. En 37,6% la ETT fue negativa y el diagnóstico precisó ETE. El 34,6% de los pacientes tenían indicación quirúrgica, pero solo se consultó a CCV en 80% (Euroscore 6,5 +/- 7,5), siendo aceptados e intervenidos 71,4% (Euroscore 6,7+/- 7,74) (24% emergente y 48% urgente). El 18% de los pacientes recibieron un

tratamiento antibiótico inadecuado y 26,7% consolidaron de forma ambulatoria (14,8% inadecuados). La mortalidad asociada fue del 34,6% (27,2% en el subgrupo con neoplasia y 24% en el de pacientes en hemodiálisis; 36,3% entre los sin indicación quirúrgica, 60% entre los con indicación quirúrgica no operados y 20% entre los intervenidos), con una prevalencia de secuelas entre los supervivientes del 18%. Se asocian de forma estadísticamente a la mortalidad: la insuficiencia renal en cualquiera de sus estadios, enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria, diabetes *mellitus*, EPOC, neoplasia, un índice de Charlson >3, y ajustado por edad >6, la demora diagnóstica, un tratamiento antimicrobiano empírico y/o dirigido inadecuado, eventos vasculares del SNC, fallo cardiaco de nueva aparición, anomalía de conducción, shock séptico, la necesidad de ventilación mecánica o el uso de drogas vasoactivas, y que sean secundarias a infección por *Enterococcus* spp. El tiempo de demora hasta el diagnóstico de EI fue de 8 +/-13,5 días, hasta que se sienta la indicación quirúrgica de 5 +/-13,5 días y hasta la cirugía de 3 +/-10 días; no asociándose esta variable a mayor mortalidad. En ningún caso se protocolizó el estudio de cribado de neoplasia en pacientes con etiología microbiológica de riesgo.

Conclusiones:

En nuestro centro la mortalidad asociada a EI (34,6%) está por encima de la descrita en la literatura y en el propio centro de referencia de nuestra Región (20%); el fallecimiento se asocia a las comorbilidades de base, al tiempo de demora diagnóstica, a *Enterococcus* spp., al tratamiento inadecuado y a la aparición de complicaciones (entre ellas fallo cardiaco, shock séptico y embolias en SNC). Algunos aspectos relacionados con la microbiología, los factores epidemiológicos, predisponentes y complicaciones de nuestra cohorte son diferentes a las publicadas en series de hospitales de tercer nivel pero no se confirma que exista una demora quirúrgica asociada a una mayor mortalidad. Hemos podido detectar múltiples puntos de mejora, a destacar la necesidad de mejorar los protocolos de profilaxis antibiótica y tratamiento, de adecuar las vías de comunicación y derivación al centro de referencia en cirugía cardiaca y la implantación en nuestro hospital de un equipo multidisciplinar para el abordaje de los pacientes con EI y de un equipo con experiencia que revise las bacteriemias y permita hacer recomendaciones diagnósticas y terapéuticas precoces, especialmente ante la documentación microbiológica de microorganismos estrechamente relacionados con la EI.

ABSTRACT:

Objetives:

Infective endocarditis (IE) is associated with high mortality as well as the development of serious complications, despite improvement in diagnostic techniques and medical and surgical therapeutic protocols. Most studies analyze patients' cohorts in third-level hospitals, which may not reflect characteristics of casuistry in second-level centers. Objective of this study is to analyze characteristics of a cohort of patients diagnosed with IE in a 2nd level hospital over a period of 17 years in order to establish points of improvement in the approach of these patients in our center.

Methodology:

Descriptive observational study of a cohort of patients with a diagnosis of IE to assess you at Rafael Méndez University Hospital and in period from January 2000 to December 2017; paper and electronic medical records were used, variables were recorded that referred to demographic aspects, comorbidities, presentation clinic, microbiology, complications, medical and surgical treatment, times until diagnosis, transfer to surgical center and delay until the act surgical (if necessary) and mortality. Statistical analysis was performed using the SPSS18 program.

Results:

A total of 101 cases with diagnosis of IE were reviewed according to Duke criteria 94% with positive blood cultures and no serological diagnosis; all cases with HC negative had previously received antibiotics. Median age was 64,5 years, with male predominance (2:1), and a high associated Charlson index, with predominant involvement of native valve versus prosthetic (and late versus early) involvement; as well as cases of community-acquired EI versus nosocomial, the involvement of aortic and mitral valves being predominant. In 37,6% TTE was negative and diagnosis required TEE. 34.6% of patients had a surgical indication, but only CCV was consulted in 80% (Euroscore 6,5 +/- 7,5), with 71,4% being accepted and intervened (Euroscore 6,7 +/- 7,7) (24% emerging and 48% urgent). 18% of patients received inadequate antibiotic treatment and 26,7% consolidated on an outpatient basis (14,8% inadequate). The associated mortality was 34,6% (27,2% in subgroup with neoplasia and 24% in that of patients on hemodialysis; 36.3% among those without surgical indication, 60% among those with non-operated

surgical indication and 20% among those operated on), with a prevalence of sequelae among survivors of 18%. They are statistically associated with mortality: renal failure in any of its stages, peripheral vascular disease, coronary heart disease, diabetes mellitus, COPD, neoplasia, a Charlson index > 3, and adjusted for age > 6, diagnostic delay, an inadequate empirical and/or directed antimicrobial treatment, CNS vascular events, newly occurring heart failure, conduction abnormality, septic shock, the need for mechanical ventilation or the use of vasoactive drugs, and that are secondary to *Enterococcus* spp. Delay time until diagnosis of IE was 8 +/- 13,5 days, until surgical indication of 5 +/- 13,5 days was felt and until surgery of 3 +/- 10 days; not associating this variable with higher mortality. The study of neoplasia screening in patients with microbiological etiology of risk in any case was protocolized.

Conclusions:

In our center mortality associated with IE (34,6%) is above that described in literature and in reference center of our Region (20%); death is associated with basic comorbidities, time of diagnostic delay, *Enterococcus* spp., inadequate treatment and appearance of complications (among them heart failure, septic shock and embolisms in CNS). Some aspects related to microbiology, epidemiological factors, predisposing factors and complications of our cohort are different from those published in series of third level hospitals but it is not confirmed that there is a surgical delay associated with a higher mortality. We have been able to detect multiple points of improvement, to highlight the need to improve antibiotic prophylaxis and treatment protocols, to adapt communication and referral pathways to cardiac surgery reference center and implantation in our hospital of a multidisciplinary team for the approach of patients with IE and an experienced team that reviews bacteremia and allows early diagnostic and therapeutic recommendations, especially in the face of microbiological documentation of microorganisms closely related to IE.

INTRODUCCIÓN

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

1.- INTRODUCCIÓN.

1. 1. - Reseña Histórica.

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad cardíaca de importante gravedad, la cual a veces es muy difícil de diagnosticar y tratar a pesar de los progresos realizados en las últimas décadas. La compleja naturaleza de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en dicha enfermedad quedan reflejados en los múltiples estudios realizados en referente a esta entidad, a lo cual se añaden las dificultades del tratamiento antibiótico cuando en su etiología participan microorganismos con multirresistencia, sin olvidar la necesidad de cirugía cardíaca, la posibilidad de tener que retirar material protésico o dispositivos cardíacos y los factores del propio paciente (la edad avanzada de muchos de los ellos con sus comorbilidades asociadas).

Desde finales del siglo XVIII y hasta la primera mitad del siglo XIX, el método anatómico-clínico facilitó el establecimiento gradual de correlaciones entre una lesión evidenciada durante la autopsia y aquellos síntomas observados en el paciente vivo, convirtiéndose en una cuestión el reunir en una única entidad, lo que hasta entonces, se consideraban observaciones individuales independientes. La referencia a el mismo término de “endocarditis” como un tejido individual y un proceso inflamatorio, se remonta a principios del siglo XIX, con Broussais y Bouillaud, antes de la teoría de los agentes infecciosos y el nacimiento de la bacteriología. Sin embargo, fue muy difícil para los médicos de la época definir la endocarditis de una manera simple e inequívoca. No siempre hubo una clara relación entre las ideas. Ya Ludwik Fleck en su discusión sobre la sífilis, señaló que la enfermedad es un fenómeno construido y cambiante que integra constantemente nueva información y conceptos. El término “endocarditis” sufrió un desarrollo sin fin durante todo el siglo XIX, con modificación de los vínculos etiológicos entre anomalías anatómicas, síntomas clínicos y observaciones presentes en la autopsia. La patología de la enfermedad fue reformulada con regularidad y su definición varía de período a período y de un país a otro. La teoría de los microorganismos y el uso del microscopio cambiaron la visión y el concepto de la enfermedad al final del siglo. A principios del siglo XX, antes del amanecer de los

primeros rayos de esperanza terapéutica, se intentó arrojar luz sobre el conocimiento algo confuso de la endocarditis y superar el formidable problema de describir y clasificar esta compleja enfermedad.^{1,2}

La tarea de "reconstruir" la historia de esta enfermedad, no fue fácil, pues, para cada investigador existe en un momento dado, un área en particular que intenta explorar y en el que intenta construir un conjunto de relaciones, no sólo a través de la observación y las técnicas, sino también en consonancia con las prácticas, valores e interpretaciones de dicho momento.^{1,2}

Nos remontamos a finales del siglo XVII y durante todo el siglo XVIII, donde una nueva visión médica emergió como consecuencia de las observaciones anatómicas realizadas durante las autopsias a través de las "anormalidades" en las membranas cardiacas y en las válvulas en particular. Según Laënnec, una de las primeras descripciones de la alteración de la patología cardiaca fue realizada por Lazarè Rivière cuando en 1646, al realizar la autopsia de un paciente que presentaba, un pulso débil e irregular, que evolucionó a problemas respiratorios y edemas en miembros inferiores hasta su muerte, describió el hallazgo en el ventrículo izquierdo de "crecimientos redondos pequeños de textura similar a la del pulmón, siendo el más grande del tamaño de una avellana, que bloqueaba a la válvula aórtica". En 1708, el italiano Giovanni María Lancisi también describió la presencia de lesiones inusuales intracardiacas a la entrada de la aorta, definidas como proyecciones de fibras y tejido valvular. En 1715, Raymond Vieussens (Montpellier) identificó anormalidades de la válvula aórtica y mitral y en 1749 Jean Baptiste Senac también describió lesiones. ¿Pero en que momento una "anormalidad" se convierte en enfermedad?, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) definió que la enfermedad se produce a nivel orgánico, debiendo identificar la distribución local de sus síntomas así como su punto de origen. Mientras tanto, en Londres, Matthew Baillie (1761-1823) describía deformaciones cardiacas y aórticas, reconociendo "la carditis reumática" y con ello, la relación entre los reumatismos y las enfermedades cardiacas (1797). En 1799, Xavier Bichat (1771-1802), en su tratado, agrega una nueva dimensión a la distribución anatómica de los síntomas de Morgagni, hablando de grandes familias de enfermedades con los mismos síntomas, además fue el responsable de elucidar la noción de la inflamación

de los tejidos. A su vez en 1806, Jean Nicolas Corvisart (1755-1821) acuñó el término de “vegetaciones” para referirse a los crecimientos en el corazón. Los estudios continuaron, con la aparición en 1816 del estetoscopio por Laenec discípulo de Corvisart, mejorando la auscultación cardiaca.^{1,2}

La mejoría en las técnicas de observación clínica, la información obtenida de la percusión y la auscultación gradual, establecían unos síntomas, los cuales se correspondían con las lesiones observadas durante las autopsias. Aun así, no sería hasta 1835, en el que Bouillaud empleó los términos de endocardio y endocarditis, estableciendo que la inflamación del endocardio podría ser la causa directa de las lesiones orgánicas presentes en las válvulas y otras estructuras cardiacas, en 1841 redefinió sus ideas, describiendo en su segundo tratado la existencia de dos entidades clínicas: la denominada endocarditis simple, una afectación puramente inflamatoria asociada a brotes de artritis aguda, pleuritis o pleuroneumonía, y por otro lado la endocarditis tifoidea (hablando de tifus como síndromes febriles asociados a estados de delirio y estupor) en la cual existiría un proceso séptico en otra localización que viajaría por el torrente sanguíneo hasta provocar la inflamación del endocardio y la aparición de vegetaciones; pero fue Osler, desde 1835, quien estudió ampliamente la enfermedad.^{1,2}

En 1852, William Senhouse Kirkes describe por primera vez los fenómenos “embólicos” atribuidos a las liberación de fragmentos de vegetaciones cardíacas en el torrente sanguíneo que se desglosan de la válvula enferma, explicando: la aparición de síntomas tales como fiebre, soplo sistólico cardiaco, lesiones purpúricas en la piel, hemiplejía, otras formas de parálisis y flebitis, y los hallazgos en las autopsias de por un lado la presencia de vegetaciones valvulares, con el diagnóstico de endocarditis, y por otro lado, la presencia de coágulos fibrosos en arterias cerebrales, riñones o bazo que explicarían dicha sintomatología; aunque el término de “embolismo” no sería definido hasta 1858 por Virchow.^{1,2}

En 1869 Emmanuel Winge (1817-1899), reportó la presencia de microorganismos distribuidos en forma de rosario tras la observación por microscopio de las vegetaciones, denominados “parásitos” sugiriendo que éstos se introducirían en el organismo a través de excoriaciones de la piel, siendo transportados por el torrente sanguíneo hasta el corazón donde se produciría el

ataque al endocardio. Esta teoría marcaba un importante avance en el entendimiento del proceso fisiopatológico de la endocarditis. Edwin Klebs (1834-1913) reforzaría la idea de la existencia de un foco primario de entrada con posterior diseminación por la sangre, como mecanismo fisiopatológico en la endocarditis tras observar microorganismos en las vegetaciones de las válvulas cardiacas durante la autopsia de 27 pacientes fallecidos. Ottomar Rosenbach (1851-1907) y Kart Koester (1843-1904) valoraron la presencia de lesiones valvulares como factor predisponente para el desarrollo de endocarditis, siendo William Osler (1849-1919) el que profundizaría en el conocimiento del espectro clínico, describiendo las complicaciones periféricas derivadas de la misma; de estas teorías surgiría el concepto de “septicemia” acuñado por L. Pasteur y a partir de él, el desarrollo del uso del “cultivo de sangre” en 1880, para el aislamiento y crecimiento de esos microorganismos, permitiendo que Grancher en 1884 hablará por primera vez del término de endocarditis “infecciosa”.^{1,2}

El siglo XIX terminaría con la asociación de lesión valvular, punto de entrada a la circulación de los microorganismos, fiebre y manifestaciones extracardíacas bajo el diagnóstico de endocarditis infecciosa. Hasta este momento, se empezó a conocer mas sobre la endocarditis infecciosa pero la Medicina no tenía métodos terapéuticos eficientes.^{1,2}

A principios de la década de los 40, las sulfamidas comenzaron a utilizarse en la endocarditis con algunos casos de éxito terapéutico; en 1945 Dawson y Hunter concluyeron que las endocarditis por *Streptococcus viridans* podrían ser tratadas con penicilina. En 1960, se establece que la endocarditis es una enfermedad curable, planteándose en los casos en los que no había respuesta al tratamiento antibiótico, la opción de una intervención quirúrgica en la que se retiraría el tejido infectado y se sustituirían las válvulas dañadas por prótesis, reduciendo la mortalidad del 90% al 10%.^{1,2,3}

En 1970, aparecieron las primeras publicaciones de la detección de vegetaciones a través de la ecocardiografía en modo M; J. A. Stewart et al, en 1980, analizaron la relevancia de la ecocardiografía como ayuda al diagnóstico, tras identificar vegetaciones en el 54% de los pacientes con endocarditis conocida. En 1990s, la Universidad de Duke contribuiría en el conocimiento de la endocarditis infecciosa, a través la inclusión de la ecocardiografía, consolidando el papel de la

misma, como método diagnóstico sistemático dentro de los criterios mayores de Duke. En 1994 se establecerían los criterios de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa como probable, posible y descartada, siendo revisados y modificados en el 2000 por Jennifer S. Li, y vigentes en la actualidad.²⁻⁵

Sin embargo, a pesar de los avances médicos y quirúrgicos progresivos, la mortalidad asociada a endocarditis sigue siendo elevada, entre 16-37%. La mortalidad hospitalaria a corto plazo se ha asociado de forma independiente con infecciones estafilocócicas y a medio-largo plazo con el desarrollo de complicaciones como el fallo cardiaco o la afectación neurológica. Precisar la incidencia de EI es difícil debido a la variación de las definiciones y criterios diagnósticos existente entre los profesionales, como entre los centros hospitalarios, también influyen otros factores como la incidencia de determinadas condiciones predisponentes, tal es el caso de las enfermedades reumáticas o el uso de drogas por vía parenteral que varían a lo largo del tiempo así como entre regiones.^{3,6}

Se debe destacar, con respecto al espectro microbiológico de esta entidad clínica, como en los últimos 20 años los estafilococos han desplazado a los estreptococos como principales agentes etiológicos de las EI (también en España). Pero además, existe evidencia epidemiológica que sugiere que aumentan los casos de EI por flora microbiológica exógena adquirida en el medio hospitalario. La llamada EI nosocomial supone un riesgo grave en personas de edad avanzada sometidas a procedimientos invasivos durante su estancia hospitalaria dada la enorme comorbilidad que acumulan. *Staphylococcus* spp. resistentes a cloxacilina, y con susceptibilidad disminuida a vancomicina y enterobacterias productoras de B-lactamasas de espectro extendido son ejemplos de la dificultad que llega a plantear el tratamiento de la EI nosocomial. Añadir que muchos de estos pacientes precisan de intervención quirúrgica y determinar el momento en el que ésta es imprescindible puede ser vital para el enfermo.⁶

1.2.- Definición y Criterios Diagnósticos:

La EI es una enfermedad inflamatoria, exudativa y proliferativa del endocardio que afecta más frecuentemente a las valvas y que puede estar producida por gran variedad de microorganismos. Las lesiones más frecuentes son las verrugas o vegetaciones que se forman y crecen a través de la colonización por microorganismos de agregados de fibrina y plaquetas, el denominado trombo fibrinoplaquetario.⁶⁻⁷ Además de la causa infecciosa, existen otras posibles etiologías de afectación del endotelio valvular, como es el caso de la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), (al hablar de ella, nos referimos a la endocarditis marántica, endocarditis de Libman-Sacks o endocarditis verrugosa) asociada a múltiples enfermedades como el cáncer, anomalías del tejido conectivo, enfermedades autoinmunes, sepsis, quemaduras graves o enfermedades crónicas como la tuberculosis, la uremia o el SIDA, y que se caracteriza por la presencia de vegetaciones estériles, producidas por el depósito de trombos plaquetarios y fibrina en las válvulas cardiacas, que no estarán asociadas a bacteriemias ni a cambios destructivos de las válvulas implicadas⁸⁻¹², siendo importante diferenciarlas de las endocarditis con hemocultivos negativos por tratamiento antibiótico previo¹¹. Se hablará de endocarditis marántica, a la caracterizada por el depósito de trombos plaquetarios en las válvulas cardiacas, estando asociada a estados de hipercoagulabilidad o enfermedades neoplásicas (mas común en estados avanzados de malignidad),^{8,12} y de endocarditis de Libman-Sack (ELS), descrita en 1924 por Libman y Sacks, a la asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas, como es el caso del lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido, que provocan lesiones estériles valvulares con predisposición por las válvulas mitral y aórtica, que suele ser asintomática, aunque puede también cursar con complicaciones significativas.⁸⁻¹²

******CLASIFICACIONES:**

La clasificación de la EI ha sufrido a lo largo de su historia variaciones asociadas al aumento del conocimiento sobre la misma, la aparición de nuevas técnicas diagnósticas y el avance en la terapéutica.

Inicialmente fue clasificada en función de la duración de la misma: en aguda (30 días), subaguda (hasta 6 meses) y crónica (más de 6 meses). En la actualidad, la

clasificación se lleva a cabo teniendo en cuenta los siguientes factores: en función de la situación diagnóstica hablando de definitiva o posible (criterios de Duke modificados revisados), la localización anatómica (derecha o izquierda), el tipo de válvula afectada (nativa, protésica o dispositivo intravascular) y el microorganismo implicado.⁶

***Espectro clínico:

En referente a la forma de presentación de la EI, se caracteriza por una amplia variabilidad de manifestaciones clínicas, lo que dificulta su diagnóstico precoz, con ello el inicio de tratamiento eficaz y la morbimortalidad consecuente de la misma; dichas manifestaciones incluyen: fiebre de origen desconocido, embolias periféricas, síndrome constitucional, signos y síntomas asociados a la insuficiencia cardiaca, etc... Todo esto conllevó la creación de un esquema diagnóstico en 1994 por parte de Durack *et al*, (Universidad de Duke) basado en unos criterios clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos.^{4-6, 13}

***Criterios diagnósticos:^{4,5,6}

Además de la información que proporciona por un lado el aspecto patológico obtenido después de la cirugía valvular, el diagnóstico de EI en la práctica clínica suele basarse en la asociación entre el síndrome infeccioso y la afectación endocárdica reciente; ésta es la base de los diferentes criterios propuestos para facilitar el difícil diagnóstico de esta enfermedad.

Dentro de los criterios mayores se incluían: la presencia de hemocultivos positivos para microorganismos típicos de EI, la presencia de hemocultivos persistentemente positivos o la evidencia de afectación endocárdica valorada mediante ecocardiografía. Y entre los criterios menores: la existencia de una lesión cardiaca predisponente, la fiebre mayor de 38°C, los fenómenos vasculares e inmunológicos y criterios de microbiología o ecocardiografía no contemplados en los criterios mayores (**Tabla 1**).

Estos criterios ayudaban a clasificar a los enfermos en casos con:

- EI definitiva: si cumplían los criterios histológicos, o dos criterios clínicos mayores, uno mayor y tres menores o cinco menores.

- **El descartada:** si había un diagnóstico alternativo firme que explicara la sintomatología del paciente; o se producía la resolución del síndrome infeccioso mediante tratamiento antimicrobiano administrado durante menos de 4 días; o no existía evidencia histológica de endocarditis infecciosa en la cirugía o en la autopsia tras menos de 4 días de tratamiento antimicrobiano.
- **El posible:** si no se podía clasificar en ninguna de las anteriores. Si cumplían un criterio mayor y uno menor ó tres criterios menores.

TABLA 1: Criterios Clásicos de Duke:

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<p>1. Hemocultivos positivos para EI</p> <p>A) Microorganismos típicos de EI en dos hemocultivos separados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>S. viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i>, HACEK, - <i>S. aureus</i> o <i>Enterococcus</i> spp. adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario. <p>B) Hemocultivos persistentemente positivos. Hemocultivos extraídos con mas de 12 horas de separación, 3/3 positivos o la mayoría de 4 o mas hemocultivos separados siempre que entre el primero y el último haya al menos 1 hora.</p>	<p>1. Predisposición: una cardiopatía predisponente o ser adicto a drogas por vía parenteral (ADVP).</p>
	<p>2. Fiebre >38°C</p>
	<p>3. Fenómenos vasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Émbolos en arterias mayores. - Infartos pulmonares sépticos. - Aneurismas micóticos. - Hemorragia intracraneal. - Hemorragia conjuntival. - Lesiones de Janeway.
<p>2. Evidencia de afectación endocárdica</p> <p>a) Ecocardiograma positivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vegetación en válvula o estructuras adyacentes o en el choque del jet. Donde haya material implantado en ausencia de otra explicación anatómica. - Absceso. - Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica. <p>b) Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente).</p>	<p>4. Fenómenos inmunológicos: (glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide).</p>
	<p>5. Ecocardiograma (sugestivo de EI sin alcanzar los criterios mayores antes comentados).</p>
	<p>6. Evidencia microbiológica: (hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores, excluyendo un solo hemocultivo con <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> y microorganismos no asociados con EI) o evidencia serológica de infección con un microorganismo que produce EI.</p>

Sin embargo, uno de los problemas que presentaban estos criterios era que se sobrediagnosticaban los casos de EI posible, puesto que con un sólo criterio menor, el paciente podía ser diagnosticado de EI posible. Esto lleva a que en el año 2000, se publicará una modificación de los criterios de Duke,⁵ proponiendo la necesidad de cumplir al menos un criterio mayor y otro menor o tres menores para clasificar al paciente como un caso de EI posible. Dentro de las modificaciones de los mismos, por un lado, se reevalúa la lista de criterios menores y se elimina el criterio ecocardiográfico de engrosamiento valvular no específico; por otro lado, en los relacionados con la microbiología, se incluyen como nuevos criterios mayores: la bacteriemia por *S. aureus* nosocomial o no (en los criterios de Duke iniciales, la bacteriemia por *S. aureus* sólo se consideraba como criterio mayor si era adquirida en la comunidad), así como la presencia de serología positiva para *Coxiella burnetii* (título de Ig G >1:800) o un hemocultivo positivo para *C. burnetii* (en una serie de 20 casos de Fiebre Q con EI confirmada histológicamente, usando los criterios de Duke originales, 4 de los casos seguros se diagnosticaban erróneamente como EI posible).⁵⁻⁷

Con esta última clasificación se consigue una sensibilidad del 80%, al evaluar los criterios al final del seguimiento de los pacientes en los estudios epidemiológicos¹³. Pero, uno de los problemas que presentan los criterios de Duke modificados, es una menor precisión para el diagnóstico precoz en la práctica clínica, especialmente en el caso de endocarditis sobre válvula protésica (EVP) y EI sobre cable de marcapasos o desfibrilador, en los que la ecocardiografía va a ser normal o no concluyente hasta en un 30% de los casos.^{14,15} La aparición de nuevas técnicas de imagen y su utilización en esta patología, han dado lugar a una mejora en la identificación de afectación endocárdica y las complicaciones extracardíacas secundarias a la misma.^{14,16} En referente a éstas, se ha demostrado en los estudios recientemente publicados, que la TC cardiaca o de cuerpo entero, la RM cerebral, la 18F-FDG PET/TC y la SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos pueden mejorar la detección de fenómenos vasculares silentes (tales como complicaciones embólicas o aneurismas infecciosos) y lesiones endocárdicas no detectadas con ecocardiografía.¹⁶⁻²⁸ Su uso en los casos de difícil diagnóstico, puede mejorar la

sensibilidad de los criterios de Duke modificados, por lo que considerando los datos recientemente publicados, se añaden otros tres criterios diagnósticos (Criterios modificados de la SEC 2015⁶ para el diagnóstico de EI):

- Considerar criterio mayor la identificación de lesiones por TC cardiaca.
- En el contexto de sospecha de EVP, considerar criterio mayor la actividad anormal alrededor del lugar del implante detectada por 18F-FDG PET/TC (solo si la prótesis ha estado implantada durante más de 3 meses) o por SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos.
- Considerar como criterio menor la identificación por técnicas de imagen únicamente (episodios silentes) de complicaciones embólicas recientes o aneurismas infecciosos.

El diagnóstico por tanto de la EI, sigue realizándose en base a los criterios de Duke, teniendo un papel fundamental la ecocardiografía y los hemocultivos. En el caso de que el diagnóstico sea solo “posible” o “descartado” pero persista una alta sospecha clínica, se deberá repetir la ecocardiografía y los hemocultivos, así como usar otras técnicas de imagen, ya sea para la identificación de afectación cardiaca (TC cardiaca, 18F-FDG PET/TC o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos) ó para la visualización de complicaciones embólicas (RM cerebral, TC de cuerpo entero o PET/TC). Por tanto, en la actualidad se debe realizar dicho diagnóstico en base a la combinación de criterios mayores y menores, que se establecen de la siguiente manera:⁶

- El definitiva: cuando el caso es confirmado por:

1. *Criterios patológicos:*
 - a. Presencia de microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, de una vegetación que ha embolizado, o de un absceso intracardiaco;
 - b. Ó presencia de lesiones patológicas: vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa.
2. *Criterios clínicos:* si se cumplen 2 criterios mayores o 1 mayor y 3 menores o 5 criterios menores (ver listado a continuación).

- **El posible:** si se cumple 1 criterio mayor y otro menor, o si cumple al menos 3 criterios menores.

- **El descartada:** con un diagnóstico alternativo firme, ó resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico \leq 4 días ó ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía ó necropsia con tratamiento antibiótico \leq 4 días ó no se cumplen los criterios de posible EI ya indicados.

Se definen como **criterios mayores:**

1. Microbiológicos:

* Hemocultivos positivos para EI:

a) Aislamiento en hemocultivos separados de microorganismos típicos de EI: *S. viridans*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), grupo HACEK, *S. aureus* o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario.

b) Hemocultivos persistentemente positivos, definido como aislamiento de un microorganismo compatible con endocarditis en: 2 hemocultivos positivos extraídos con al menos 12 horas de diferencia ó en 3, ó la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (con al menos 1 hora de diferencia entre el primero y el último).

c) Hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpo Ig G fase I $>$ 1:800.

2. Pruebas de imagen positivas para EI:

a) Ecocardiograma positivo para EI:

- Vegetaciones.
- Absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca.
- Perforación valvular o aneurisma.
- Dehiscencia parcial nueva ó de válvula protésica.

b) Actividad anómala alrededor del lugar del implante de la válvula protésica detectada por 18F-FGC PET/TC (sólo si la prótesis lleva implantada mas de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos.

c) Lesiones paravalvulares definidas por TC cardiaca.

Se definen como **criterios menores**:

1. Padecer una lesión cardíaca predisponente o el consumo de drogas por vía parenteral.
2. Fiebre > 38°C.
3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): embolias arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway.
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide positivo.
5. Datos microbiológicos: hemocultivo positivo, sin cumplir los criterios mayores, o signos de infección activa con serología positiva para un microorganismo compatible con EI. Se excluye un único hemocultivo positivo para estafilococos coagulasa negativa (SCNE) y difteroides, ya que se consideran potenciales contaminantes de los cultivos, e igualmente se excluyen a microorganismos que no producen por lo general endocarditis (distintos de los aquí enumerados), como por ejemplo los bacilos gram negativos (BGN).

Por último añadir que la 18F-FDG PET/TC y el SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos han demostrado su utilidad para el diagnóstico de EI en dispositivos electrónicos cardiovasculares implantables¹⁷, y ya en muchas guías se introducen como criterio diagnóstico de EI.⁶

Como resumen a todo lo expuesto, la ecocardiografía (ETT y ETE), los hemocultivos positivos y las características clínicas siguen siendo la piedra angular del diagnóstico de EI. En el caso de que los hemocultivos sean negativos, será preciso realizar estudios microbiológicos adicionales. La sensibilidad de los criterios de Duke se mejorará con las nuevas modalidades de imagen (RM, TC, PET/TC) que permiten el diagnóstico de complicaciones embólicas y afección cardíaca cuando los hallazgos de la ETT/ETE sean negativos o dudosos⁶ en pacientes con material implantado, permitiendo valorar donde se localiza la afectación.

No se debe olvidar que estos criterios son útiles, pero que fueron diseñados

inicialmente para definir los casos de EI para los estudios epidemiológicos y que nunca reemplazan el juicio clínico del médico y que por tanto se debe individualizar la decisión de iniciar un tratamiento antibiótico y el diagnóstico en cada paciente en particular.

1.3.- Etiología microbiológica:

Los hallazgos microbiológicos serán una de las piedras angulares sobre la que se asienta el diagnóstico de EI, proporcionando información sobre su identidad así como su susceptibilidad a antibióticos. Para ello, se deberán extraer 3 parejas de hemocultivos (frasco para aerobios y otro para anaerobios) a intervalos de 30 minutos con 10 ml cada uno, mediante punción estéril, siendo preferible su obtención de una vena periférica que con un catéter venoso central dado el riesgo de contaminación y por tanto errores en la interpretación. Será importante su extracción antes de la administración de antibióticos. El hecho de que en la EI la bacteriemia es constante, evita la necesidad de que la extracción de los hemocultivos coincida con los picos febriles y además prácticamente todos los hemocultivos serán positivos. Consecuencia de esto, un único hemocultivo positivo deberá evaluarse con precaución. Una vez identificado el microorganismo, se deberá repetir nuevos hemocultivos tras 48-72 horas para comprobar la eficacia del tratamiento.⁶

Desde el punto de vista del criterio microbiológico, las EI se pueden subdividir en:

1. EI con hemocultivos positivos para los microorganismos causales típicos: serán producidas por cocos gram positivos (CGP), dependiendo del microorganismo presentaran un curso diferente:

*****Streptococcus spp.:** ²⁹⁻³¹ asociados a un cuadro subagudo, principal agente etiológico de endocarditis adquirida en la comunidad (29% del total de EI)²⁹.

- a) Grupo “*anginosus*”: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*. Se caracterizan por su diseminación hematogena con desarrollo de abscesos secundarios, por lo cual se recomienda el uso de un tratamiento más prolongado.

- b) Grupo “mitis”: *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus infantis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus peroris*, *Streptococcus pseudopneumoniae*, *Streptococcus tigurinus*.

En referencia a *Streptococcus tigurinus*, fue descrito en 2012 en Suiza por primera vez, basándose en su fenotipo y análisis molecular, esta relacionado con *Streptococcus mitis* (*S. mitis*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Streptococcus pseudopneumoniae*, *Streptococcus oralis* y *Streptococcus infantis*, su no identificación previa está en relación con las limitaciones de los métodos fenotípicos convencionales, los cuales suelen identificarlo habitualmente como *S. oralis* o *S. pneumoniae*³², precisando de técnicas de análisis genéticos para la identificación definitiva del *S. tigurinus*. Se relaciona con infecciones invasivas como endocarditis, meningitis e infecciones de material protésico, desconociéndose su prevalencia (aunque estimándose que podría encontrarse alrededor del 14,5% dentro de este grupo). Estudios recientes han confirmado que el *S. tigurinus* se detecta frecuentemente en muestras orales, pero se desconoce si es un comensal o un patógeno oportunista con potencial para desarrollar infecciones invasivas.³²⁻³⁷

- c) Grupo “mutans”: *Streptococcus criceti*, *Streptococcus downei*, *Streptococcus ferus*, *Streptococcus hyovaginalis*, *Streptococcus macacae*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus rattii*.
- d) Grupo “salivarius”: *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus termophilus*, *Streptococcus massiliensis*, *Streptococcus sinensis*.
- e) Grupo “bovis”: *Streptococcus gallolyticus subsp gallolyticus*, *S. gallolyticus subsp pasteurianus*, *S. gallolyticus subsp macedonius*, *Streptococcus infantarius*, *Streptococcus alactolyticus*, *Streptococcus equinus*.
- f) *Streptococcus pneumoniae*: desde la introducción de los antibióticos suele ser rara su presentación en forma de EI, esta asociada a meningitis hasta en un 30% de los casos (Síndrome Austriano).
- g) *Streptococcus pyogenes* y grupos B,C,G

*****Staphylococcus spp.**: asociados a un curso agudo.

- a) Coagulasa positiva (*Staphylococcus aureus*): principal causa etiológica de EI en occidente (31%)²⁹, se asocia a cuidados sanitarios (catéter, hemodiálisis, material protésico) y a pacientes con enfermedades crónicas de base. Se caracteriza por su carácter agresivo, presentándose con un cuadro agudo y de sepsis grave, con rápida destrucción valvular y con la mayor tasa de embolización sistémica y en el sistema nervioso central, con una elevada mortalidad asociada (>45% en algunas series)³⁸⁻⁴¹
- b) Coagulasa negativa (SCNE): (11%)²⁹ típicamente asociados a EI sobre válvulas protésicas, en general con un curso clínico más indolente y buena respuesta a tratamiento, con excepción de *Staphylococcus lugdunensis* que es más virulento y asocia afectación perivalvular con frecuencia.

*****Enterococcus spp.**: causadas fundamentalmente por *Enterococcus faecalis* (90%) y *Enterococcus faecium* (5%). Agente etiológico en el 11% de todos los casos, aumentando en los últimos años debido a su asociación con pacientes de edad avanzada, enfermedades crónicas, valvulopatía degenerativa y las manipulaciones de foco urinario o digestivo.^{29,42,43}

2. EI con hemocultivos negativos:⁴⁴⁻⁴⁶ es aquella en la que no se detecta ningún microorganismo causal mediante los métodos habituales de hemocultivo. Descritas hasta en un 31% de todos los casos²⁹, pudiendo plantear un problema diagnóstico y terapéutico. Suele ser consecuencia de:

*****Uso previo de antibióticos:** ocasionadas por SCNE y *Streptococcus spp.*; es la causa fundamental de EI con hemocultivos negativos y de ahí la importancia de cursar hemocultivos antes de pautar antibioterapia.

*****Bacilos gram negativos no pertenecientes al grupo HACEK:** fundamentalmente producidas por enterobacterias, *Salmonella spp.* (tiende a afectar a pacientes con valvulopatía previa y se asocia a aneurismas micóticos extracardiacos), *Serratia marcescens* (típica en ADVP) y *Pseudomonas aeruginosa* (ADVP e infecciones postquirúrgicas).⁴⁷

*****Microorganismos de crecimiento lento** en hemocultivos y que requieren un tiempo de incubación prolongado de más de 2 semanas :

- a) **Bacilos gram negativos del grupo HACEK:** *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kinage*, *Kingella denitrificans*: Responsables del 2% de las EI sobre válvula nativa.^{29,48}

- b) ***Brucella* spp:**^{49,50} bacilo gram negativo intracelular facultativo, que se transmite por contacto directo o por consumo de productos lácteos contaminados no pasteurizados y por inhalación, suponiendo un riesgo en ganaderos, veterinarios y personal de laboratorio. Causa el 3-4% de las EI, afectando principalmente a pacientes con valvulopatía previa (70%) – tanto defectos valvulares como portadores de válvulas protésicas-, de curso crónico, destructiva y produciendo grandes vegetaciones con tendencia a la formación de abscesos perivalvulares, de ahí la importancia de la cirugía como parte del tratamiento en estos casos, presentando una mortalidad del 6,7% en los pacientes tratados de forma combinada con cirugía y antibióticos, frente a un 32,7% si se utiliza sólo tratamiento médico, que además debe ser prolongado y con combinaciones de antibióticos. No se han descrito diferencias en cuanto a la mortalidad dependiendo de la especie que provoque la infección, o de sí la EI afecta a una válvula nativa o una válvula protésica.

- c) **Hongos:** suponen el 2-4 % del total de casos de EI. Producida fundamentalmente por *Candida* spp. y en menor medida *Aspergillus* spp. y relacionadas con los cuidados sanitarios y la cirugía cardíaca, presentes con más frecuencia en la endocarditis sobre válvula protésica y asociada a una alta mortalidad (>50%). Por lo general son pacientes con comorbilidades de base, tales como consumidores de drogas por vía parenteral, inmunodeprimidos (VIH, trasplantados, quimioterapia) y portadores de cuerpos extraños (catéteres, válvulas protésicas o prótesis articulares).⁵¹⁻⁵³

3. El con hemocultivos persistentemente negativos: en estos casos el diagnóstico microbiológico podría venir dado por otras técnicas tales como: estudios serológicos y PCR tanto en sangre como en las válvulas tras la cirugía. Entre los microorganismos relacionados con estos casos, se encuentran:

****Coxiella burnetii*:^{6,54} bacilo gram negativo, patógeno intracelular obligado, productor de la fiebre Q, que afecta al ganado y a animales domésticos, siendo adquirido por inhalación, contacto o consumo de material contaminado; suponiendo un riesgo ocupacional para personal de laboratorio, pastores y veterinarios. Se caracteriza por una presentación clínica subaguda, de meses e incluso años de evolución de fiebre y síndrome constitucional. Presenta predisposición en los pacientes con valvulopatía previa ó portadores de válvulas protésicas y/o inmunodeprimidos. Produce vegetaciones de pequeño tamaño requiriendo de la ecocardiografía transesofágica para una correcta visualización. La insuficiencia cardíaca y los fenómenos embólicos (20,5%) y de autoinmunidad (11%) son frecuentes. El diagnóstico de enfermedad se establece con un título de anticuerpos IgG 1/800 y de IgA 1/200. La serología se utiliza para monitorizar la evolución tras el tratamiento antibiótico, con un descenso progresivo de los títulos de anticuerpos hasta la curación (IgG < 1/200 y los IgA han desaparecido). Precisa de tratamiento y seguimiento prolongado por la posibilidad de recaídas y una mortalidad superior al 20%, siendo en muchos casos necesaria la cirugía valvular.

****Bartonella spp.*:^{55,56} Asociada a pacientes con alcoholismo crónico, mordedura o arañazo de gato y picadura de piojo, muchos de los cuales son personas sin hogar. La especies implicadas son *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, *Bartonella elizabethae*, *Bartonella vinsonii* y *Bartonella koehlarae*. En la literatura española destacan los casos de *B. henselae* y en la de otros países hasta el 80% se deben a *B. quintana*. El diagnóstico se realiza fundamentalmente por estudios serológicos mediante inmunofluorescencia indirecta con un título de anticuerpos Ig G 1:800, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 99,5%, aunque en ocasiones ocurren reacciones cruzadas y falsos positivos en enfermos con infección por *Chlamydia spp.* Otra de las opciones diagnósticas es el uso de técnicas de PCR

del tejido valvular, aunque ésta puede ser falsamente negativa como ocurrió en 2 de 3 pacientes en una serie española, en relación con el uso previo de antibióticos.

******Tropheryma whippelii***:⁵⁷ El primer caso fue descrito en 1997, suponiendo en la actualidad un 2,8% de las EI en España. Se caracteriza por una presentación subaguda, con fiebre de bajo grado o inexistente y que debuta con fallo cardiaco, siendo muy característica la aparición de artralgias en los meses previos. El diagnóstico se basa en técnicas de amplificación del ARN en el tejido valvular o en hemocultivos seriados, aunque la sensibilidad en hemocultivos es baja.

******Legionella spp.***: *Legionella pneumophila* de los serotipos 1-6 son las que provocan la mayoría de infecciones en humanos, tras la exposición a sistemas de agua contaminados. Es una etiología muy infrecuente de EI y descrita en pacientes con cirugía cardiorotáica previa o portadores de válvulas protésicas. Los pacientes presentan un cuadro subagudo de fiebre y síndrome constitucional, presentando vegetaciones de pequeño tamaño que rara vez embolizan.⁵⁸

******Mycoplasma spp.***: *Mycoplasma pneumoniae* (asociada a patología respiratoria), *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (asociados con patología genitourinaria y raramente a infecciones cardiovasculares). Su origen se asocia a la colonización orofaríngea, respiratoria o genitourinaria, con bacteriemia secundaria a procedimientos tales como la intubación o sondaje de la vía urinaria. Son de difícil diagnóstico, precisando técnicas de PCR o serología.⁵⁹⁻⁶¹

******Chlamydia spp.***: se ha descrito el tropismo de estas bacterias por el sistema vascular y los casos de EI, por orden de frecuencia, se deben a *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae*. Son diagnosticados por serología, y se debe tener en cuenta que en ocasiones puede tener reacciones cruzadas con *Bartonella spp.*, precisando la utilización para el diagnóstico definitivo de las técnicas de TAAN.⁶²

1.4. Técnicas de Imagen:

El papel de las técnicas de imagen, en especial el de la ecocardiografía, tanto para el diagnóstico como para el manejo de la EI, va a ser de importante relevancia. La ecocardiografía será útil además, para la evaluación pronóstica, seguimiento del tratamiento y el seguimiento durante y después de la cirugía, siendo especialmente útil en la evaluación inicial del riesgo embólico, así como a la hora de tomar decisiones, teniendo un papel principal antes y durante la cirugía la ecocardiografía transesofágica (ETE), -ecocardiografía intraoperatoria-.⁶³ Actualmente la evaluación de los pacientes con EI no se limita únicamente a la ecocardiografía, disponiendo de otras técnicas, ya comentadas previamente, como son: TC multicorte, la RM, la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG)/TC y otras modalidades de imagen funcional⁶⁴.

***** Ecocardiografía:**

La ecocardiografía, transtorácica (ETT) o transesofágica (ETE), es la técnica de elección para el diagnóstico de la EI y tiene un papel esencial en el manejo y la monitorización de estos pacientes con un nivel de evidencia IA.^{6, 64-66}

En referente a su utilización:

a) Para el **diagnóstico de EI:**

- Se recomienda ETT como prueba de imagen de primera línea si hay sospecha de EI (IB).
- Se recomienda la realización de ETE para todo paciente con sospecha clínica de EI y ETT negativa o no diagnóstica (IB).
- Se recomienda la realización de ETE para pacientes con sospecha clínica de EI portadores de válvula protésica o dispositivo intracardiaco (IB).
- Se debe considerar la ecocardiografía en la bacteriemia por *S. aureus* (IIaB) por la frecuencia de EI en este contexto, la virulencia del microorganismo y sus efectos devastadores una vez se produce infección intracardiaca, se considerará ETT o ETE según los factores de riesgo individuales del paciente y la forma de adquisición de la bacteriemia.⁶⁷⁻⁶⁸
- Se recomienda repetir la ETT y/o ETE en los siguientes 5-7 días en caso de examen inicial negativo, si persiste un alto grado de sospecha clínica de EI

(IC) o incluso antes en caso de infección por *S. aureus*.⁶⁹ También se debe usar otras técnicas de imagen en esta situación.

- Se debe considerar la ETE para pacientes con sospecha de EI, incluso cuando el examen por ETT sea positivo, excepto en EI aislada de válvula nativa derecha con ETT de buena calidad y hallazgos ecocardiográficos inequívocos (IIaC).
- b) Para el **seguimiento del tratamiento médico**: es obligatorio realizar un seguimiento ecocardiográfico para monitorizar las complicaciones y la respuesta al tratamiento
- Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en cuanto se sospeche una complicación nueva de la EI (soplo nuevo, embolia, fiebre persistente, IC, absceso, bloqueo auriculoventricular) (IB).
 - Se debe considerar repetir la ETT y/o ETE durante el seguimiento de la EI no complicada para detectar complicaciones nuevas silentes y monitorizar el tamaño de la vegetación. El momento y la forma (ETT o ETE) de repetir el examen dependen de los hallazgos iniciales, el tipo de microorganismo y la respuesta al tratamiento inicial. (IIB)
- a) **Ecocardiografía intraoperatoria**: se recomienda ecocardiografía intraoperatoria para todos los casos de EI que requieran cirugía (IB).
- b) **Después de completar tratamiento**: se recomienda ETT al finalizar el tratamiento antibiótico para evaluar la morfología y la función valvular y cardiaca.

Se consideran principales criterios diagnósticos de EI los siguientes hallazgos ecocardiográficos: ^{6,65}

- *Vegetación*: masa intracardiaca oscilante o no oscilante en una válvula u otras estructuras endocárdicas o material intracardiaco implantado.
- *Absceso* (área perivalvular no homogénea y engrosada de aspecto ecodenso o luminoso) o *seudoaneurisma* (espacio perivalvular pulsátil y libre de eco, con detección por doppler color).

- *Nueva dehiscencia de una prótesis valvular*: insuficiencia paravalvular por ETT/ETE, con o sin oscilación de la prótesis.
- Otros hallazgos que se pueden encontrar son: *perforación* (interrupción de la continuidad tisular endocárdica atravesada por doppler color), *fístula* (comunicación por doppler color de dos cavidades adyacentes a través de una perforación) y *aneurisma valvular* (abultamiento sacular de tejido valvular).

En la actualidad, se describe una sensibilidad de la ETT para el diagnóstico de vegetaciones en válvulas nativas del 70% y protésicas es del 50%, y la de la ETE, del 96 y el 92%.^{63,66} En referente a la especificidad, tanto de la ETT como de la ETE, se encuentra en torno al 90%.⁶³ Puede ser difícil la identificación de las vegetaciones en determinados escenarios como en presencia de lesiones valvulares preexistentes (prolapso valvular mitral, lesiones calcificadas degenerativas), válvulas protésicas, vegetaciones pequeñas (< 2-3 mm), embolización reciente y en casos de EI sin lesiones vegetantes; siendo especialmente difícil el diagnóstico incluso con ETE de la EI que afecte a dispositivos intracardiacos. También puede darse el caso del diagnóstico de falsas EI, siendo difícil de diferenciar las vegetaciones de los trombos, excrescencias de Lambl, prolapso de cúspide, rotura de cuerda, fibroelastoma de valva, valvulopatía degenerativa o mixomatosa, strands valvulares, lesiones de lupus sistémicas (Libman-Sacks), síndrome antifosfolípido primario, lesiones reumatoides o vegetaciones maránticas.⁷⁰ Por lo que, se deberá interpretar con precaución los resultados de dicho estudio, teniendo en cuenta la presentación clínica del paciente y la probabilidad de presentación de EI.

La sensibilidad de la ETT para el diagnóstico de abscesos está entorno al 50%, frente al 90% de la ETE, con una especificidad superior al 90% tanto de la ETT como de la ETE.^{63,66} Pueden ser difíciles de identificar si son de pequeño tamaño, especialmente en las fases precoces de la enfermedad, postoperatorio y en válvula protésica. Se deberá sospechar una EI siempre que se detecte una regurgitación periprotésica nueva, incluso en ausencia de otros hallazgos ecocardiográficos de EI.⁶³

En referente al uso de la ETE tridimensional (3D) en tiempo real va a permitir un análisis tridimensional de los volúmenes de las estructuras cardiacas en cualquier plano posible. Se ha evidenciado en últimas publicaciones que la ETE

convencional subestima el tamaño de las vegetaciones y que la ETE 3D es una técnica factible para el análisis de la morfología y el tamaño de las vegetaciones superando las limitaciones de la ETE convencional, y con ello, una mejor predicción del riesgo embólico en la EI.⁷¹ La utilidad de la ETE 3D va a radicar especialmente en la evaluación de la extensión perivalvular de la infección, la dehiscencia de la válvula protésica y la perforación valvular,⁷² por lo que se debe considerar como complementaria a la ecocardiografía estándar en la mayor parte de los casos.

***** Tomografía computerizada multicorte (TC):** puede ser utilizada en la detección de abscesos y pseudoaneurismas con una precisión diagnóstica similar a la ETE, incluso superior en referente a la información complementaria sobre el grado y la extensión perivalvular, así como la anatomía del pseudoaneurisma, abscesos y fístulas.¹⁸ Un estudio reciente muestra que la TC multicorte puede ser equivalente o superior a la ecocardiografía con respecto a la evaluación de la disfunción de válvulas protésicas, en referente a la detección de vegetaciones relacionadas con prótesis, abscesos, pseudoaneurismas y dehiscencias.¹⁹ Sin embargo, aún no se dispone de estudios comparativos de mayor tamaño muestral de ambas técnicas, por lo que siempre se deberá realizar primero la ecocardiografía.

En los casos de EI aórtica, puede ser útil para definir el tamaño, la anatomía y la calcificación de la válvula, la raíz y la aorta ascendente de vistas a una posterior cirugía. En la EI pulmonar/derecha puede facilitar información sobre enfermedad pulmonar concomitante, abscesos e infartos. Además, dado el potencial embolígeno de las vegetaciones, así como la posibilidad de descompensación hemodinámica durante una angiografía coronaria (cuando este indicada), se ha propuesto el uso del TC multicorte como alternativa al intervencionismo coronario en determinados pacientes con EI.⁷³

La TC multicorte de contraste tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de abscesos esplénicos y de otra localización; sin embargo, la diferenciación con el infarto puede ser difícil, prefiriéndose en ese caso, la angio-TC multicorte que permite una exploración rápida e integral del lecho arterial sistémico y con ello, la identificación y caracterización de las complicaciones vasculares periféricas de la EI y su seguimiento.^{18-19,74}

*****Imagen por Resonancia Magnética (RM):** la RM cerebral permite una mejor caracterización de la lesión en pacientes con EI y síntomas neurológicos, mientras que su impacto en el diagnóstico de EI es importante en pacientes con EI no definida y sin síntomas neurológicos.⁶ Esto es debido a que la RM cerebral presenta una mayor sensibilidad que TC, por lo que aumenta la probabilidad de detección de complicaciones cerebrales en la EI; en diversos estudios se utilizaba de forma sistemática la RM cerebral durante EI aguda con evidencia de lesiones en el 60-80% de los pacientes,²⁰ siendo la mayoría de las lesiones de origen isquémico (50-80%).²⁰ En menos del 10% se evidencian hemorragias parenquimatosas y subaracnoideas, abscesos o aneurismas micóticos²⁰⁻²². Debido a estas evidencias, la RM cerebral sistémica tendrá un impacto en el diagnóstico de EI puesto que suma un criterio menor de Duke,⁶ en ausencia de síntomas neurológicos. En un 25% de los pacientes sin diagnóstico definido de EI, los hallazgos de la RM cerebral cambiaron el diagnóstico de EI, permitiendo un diagnóstico más precoz.²¹ Sin embargo, en presencia de síntomas neurológicos la RM no tendrá impacto en el diagnóstico, pero influirá en la estrategia terapéutica, especialmente sobre el momento de la cirugía.⁷⁵⁻⁷⁷

El uso de la RM abdominal sistemática detecta lesiones en 1 de cada 3 pacientes, principalmente esplénicas⁷⁸, siendo las lesiones isquémicas las más frecuentes, aunque sin impacto en el diagnóstico ante lesiones cerebrales.

***** Imagen Nuclear: la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluorodesoxiglucosa(FDG)/TC y SPECT:** ambas técnicas han demostrado su utilidad como método suplementario en pacientes con sospecha de EI y difícil diagnóstico, disminuyendo la tasa de EI mal diagnosticada, clasificada en la categoría de «EI posible» según los criterios Duke y la detección de complicaciones embólicas periféricas e infecciosas metastásicas.²³

Otra de las utilidades del 18F-FDG PET/TC en los pacientes con EI establecida, es la monitorización de la respuesta al tratamiento antimicrobiano. Entre las limitaciones del 18F-FDG PET/TC se encuentran: la localización de los émbolos sépticos en el cerebro, debido a la alta captación fisiológica del marcador en la corteza cerebral y a que las infecciones metastásicas en esta localización suelen ser < 5 mm, que es el umbral de resolución espacial de los escáneres de PET/TC

actuales, además en pacientes sometidos recientemente a cirugía cardíaca los resultados deben interpretarse con precaución, debido a que la respuesta inflamatoria postoperatoria puede dar lugar a una captación de 18F-FDG no específica en el postoperatorio inmediato, otras de las limitaciones es que los trombos activos, placas ateroscleróticas blandas, vasculitis, tumores cardíacos primarios, metástasis cardíacas desde un tumor no cardíaco, inflamación postquirúrgica y reacciones de cuerpo extraño pueden simular el patrón de aumento focal de captación de 18F-FDG que se observa en la EI.⁷⁹

La SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos es más específica para la detección de EI y focos infecciosos que la 18F-FDG PET/TC y en caso de necesidad de una alta especificidad será preferible.²⁴ Como desventaja destaca la necesidad de manipular sangre para la preparación radiofarmacéutica, mayor duración del proceso y peor resolución espacial y capacidad de detección de fotones frente a PET/TC.

1.5. Complicaciones:

Como consecuencia de las complicaciones graves que van a presentar los pacientes con EI, la mitad de dichos pacientes van a precisar de tratamiento quirúrgico.^{6,65} El evitar una Insuficiencia cardíaca progresiva, y el daño estructural irreversible consecuencia de la infección, así como el desarrollo de embolismos secundarios serán las causas por las que se consideraran, durante el tratamiento antibiótico, la realización de cirugía precoz en fase activa.^{6,29,65,80,81} Dicho tratamiento quirúrgico se asocia a un alto riesgo, quedando justificado en aquellos pacientes en los que solamente con tratamiento antibiótico no sean capaces de curarse y además no presenten tanto comorbilidades como complicaciones que reduzcan la posterior recuperación, no siendo por tanto la edad por si sola una contraindicación para la misma.⁸² A veces, es necesario realizar una cirugía de emergencia (en las primeras 24 h) o de urgencia (en pocos días, menos de 7), independientemente de la duración del tratamiento antibiótico, sin embargo en otros casos, es posible posponer la cirugía manteniendo bajo vigilancia clínica y ecocardiográfica, el tratamiento antibiótico durante 1 ó 2 semanas, y así realizar el procedimiento de forma programada.^{6,65,83} Las tres indicaciones principales para la cirugía precoz en la EI son la Insuficiencia cardíaca (IC), la infección incontrolada y

la prevención de complicaciones embólicas.^{6,84,85}

***** Insuficiencia Cardíaca:** es la complicación mas frecuente de la EI, siendo la indicación mas habitual para cirugía.⁶⁵ Se presenta en el 42-60% de los casos de EVNativa, siendo mas frecuente en la afectación de la válvula aórtica que en la mitral.^{29,83,86} Con respecto a su etiología, va a ser secundaria a la aparición o empeoramiento de una insuficiencia aórtica ó mitral grave, fístulas intracardiacas y obstrucción valvular. En el caso de las EVN, la insuficiencia valvular va a ser secundaria a rotura de cuerdas tendinosas, rotura de valva (valva flotante), perforación de valva o interferencia de la vegetación con el cierre de la valva.²⁹ Se podrá producir una perforación mitral consecuencia de un aneurisma en el lado auricular de la valva mitral.⁸⁷⁻⁸⁹

La forma de presentación clínica incluirá: disnea, edema pulmonar y shock cardiogénico (66% de los pacientes presenta una NYHA III-IV)⁸⁸. En estos casos, la ETT será esencial en la evaluación inicial y seguimiento, así como en la evaluación de las consecuencias hemodinámicas de la disfunción valvular, la detección de derrame pericárdico y pleural, junto con la monitorización de la función sistólica ventricular izquierda entre otros parámetros⁶⁴; siendo las perforaciones valvulares, lesiones mitrales secundarias y los aneurismas mejor evaluados mediante ETE.^{63,66,89} Otro de los parámetros que se puede medir para la monitorización de la IC en la EI será el péptido natriurético de tipo B⁹⁰ y la elevación de troponinas cardiacas ambos asociados a mal pronóstico^{91,92}. El principal factor predictor de muerte durante el ingreso, a los 6 meses y al primer año será la presentación de IC moderada a grave.^{6,65}

***** Infección incontrolada:** es una de las complicaciones mas graves y segunda causa de cirugía^{6,65}. Denominada así, cuando se produce una infección persistente (fiebre y hemocultivos positivos después de 7-10 días de tratamiento antibiótico) con signos de infección localmente incontrolada, producida habitualmente por microorganismos resistentes o muy virulentos. Como consecuencia de la misma, se producirá la “extensión perivalvular”, asociada a mal pronóstico y alta probabilidad de cirugía. Dentro de la misma se incluye: la formación de abscesos, pseudoaneurismas y fístulas.

- El absceso perivalvular: es más frecuente en la EI aórtica (10-40% EVN),^{93,94} y es frecuente en la EVP (56-100%).^{65,95} En la EI mitral se localiza posterior o lateral.⁹⁶ Dentro de los factores de riesgo más importantes se encuentran: la presencia de una válvula protésica, la localización aórtica y la infección con SCNE.⁹⁶

- Los pseudoaneurismas y las fístulas son complicaciones graves de la EI y se asocian frecuentemente a daño valvular y perivalvular muy grave.^{86,97-99} La frecuencia de formación de fístulas es del 1,6%, siendo *S. aureus* el principal microorganismo asociado (46%)⁹⁹. Aunque las tasas de cirugía son altas (87%), la mortalidad también es alta (41%).⁹⁷⁻⁹⁹

Dentro de las complicaciones secundarias a la extensión de la infección, aunque menos frecuentemente, se encuentran: defectos septales ventriculares, bloqueo auriculoventricular de tercer grado y síndrome coronario agudo.^{6,100} Ante la aparición de un bloqueo auriculoventricular de nueva aparición y la presencia de fiebre persistente, se debe sospechar la extensión perivalvular, para lo que se debe realizar durante el tratamiento electrocardiogramas frecuentes, sobre todo en el caso de EI aórtica. Para su diagnóstico serán de importancia: ETE, TC multicorte, y PET/TC.⁶⁵

***** Embolismos sistémicos:** son una frecuente complicación de la EI que pone en riesgo la vida del paciente, en relación con la migración de las vegetaciones cardiacas. El riesgo embólico en conjunto es muy alto, presentándose en un 20-50% de los pacientes^{29,101-106}. Mientras, el riesgo de episodios nuevos tras iniciar terapia antibiótica es solo del 6-21% (un estudio del grupo ICE¹⁰⁷ ha demostrado que la incidencia de accidentes cerebrovasculares en pacientes con una terapia antimicrobiana adecuada era de 4,8 pacientes/1.000 días en la primera semana de tratamiento y caía hasta 1,7/1.000 en la segunda semana y después). El riesgo de embolia aumenta en los casos de EI producidas por *S. aureus*, *Candida* spp. y bacilos del grupo HACEK. También es mayor en pacientes con EI que afecte a la válvula mitral (sobre todo si está dañada la valva anterior). El riesgo de embolia es máximo durante las primeras 2 semanas de tratamiento antibiótico y está claramente relacionado con el tamaño y la movilidad de la vegetación, aunque existen otros factores de riesgo (en un estudio se evidenció su relación con vegetaciones muy móviles y de tamaño > 1 cm)¹⁰⁸. En referente a la localización.

- El izquierda: será mas frecuente en sistema nervioso central y bazo.
- El sobre válvula nativa derecha y por cable de marcapasos: será mas frecuente a nivel pulmonar.

La complicación mas grave es el accidente cerebrovascular, asociado a un aumento de la morbimortalidad²⁶. Entre un 20-50% de los paciente con EI pueden presentar complicaciones embólicas silentes, sobre todo a nivel de bazo y cerebro, pudiendo ser diagnosticadas mediante técnicas no invasivas, por lo que el TC sistemático abdominal y cerebral será de utilidad en estos casos..

***** Complicaciones neurológicas:** suelen ser consecuencia de embolizaciones de las vegetaciones, siendo sintomáticas en un 15-30%,^{26,85,106} y son frecuentes los episodios silentes adicionales (35-60%).^{20,21} Se pueden presentar en cualquier momento evolutivo de la EI, aunque en la mayoría tienen lugar antes o en el momento diagnóstico. Los accidentes cerebrovasculares (isquémicos o hemorrágicos) se asocian a un exceso de mortalidad. También pueden presentarse como absceso cerebral, meningitis y encefalopatía tóxica, aunque, con menos frecuencia. La EI por *S. aureus* se asocia más frecuentemente a complicaciones neurológicas. Un diagnóstico rápido y la instauración de un régimen antibiótico adecuado serán importantes para prevenir la aparición de una nueva complicación neurológica o su recurrencia.¹⁰⁷ Después de un primer episodio neurológico, la cirugía cardiaca, cuando esté indicada, no suele contraindicarse, excepto si se produce daño cerebral extenso o hemorragia intracraneal.

***** Aneurismas infecciosos (micóticos):**¹⁰⁹⁻¹¹² consecuencia de la embolización arterial al espacio intraluminal o los vasa vasorum o por posterior propagación a través de los vasos de la íntima. Se caracterizan por presentar una pared fina y friable con tendencia a rotura y hemorragia secundaria. Su localización mas frecuente es la intracraneal, con una frecuencia del 2-4%, aunque probablemente infraestimada por el carácter silente de los mismos. Debida a la elevada tasa de morbimortalidad asociada a su rotura, serán de extrema importancia una detección y un tratamiento precoz de los mismos. Dada su variable forma de presentación clínica, se debe realizar de forma sistemática pruebas de imagen para descartar aneurismas infecciosos intracraneales en todos los casos de

El con síntomas neurológicos, pudiendo utilizarse para su diagnóstico tanto TC como RM, aunque la angiografía convencional sigue siendo la prueba de referencia y se debe realizar cuando las técnicas no invasivas sean negativas y persista la sospecha clínica.¹⁰⁹

***** Complicaciones esplénicas:** entre ellas nos encontramos por un lado los infartos esplénicos, frecuentes y, muy a menudo, asintomáticos, en el caso de presencia de fiebre persistente o recurrente, el dolor abdominal y la bacteriemia estarán asociados a abscesos esplénicos (raros), incluso a rotura. Para su diagnóstico precisaran evaluación mediante TC, RM o ecografía abdominales, incluso el uso del PET/TC.¹¹³ Su tratamiento será mediante antibioterapia, reservando la esplenectomía en caso de rotura y mala respuesta a la antibioterapia; y su drenaje en casos de alto riesgo quirúrgico sin respuesta a la antibioterapia.

***** Miocarditis y pericarditis:**

La insuficiencia cardiaca puede ser secundaria a una miocarditis, asociada a la formación de abscesos o reacción inmunitaria. En caso de arritmias ventriculares, pueden indicar afectación miocárdica y como consecuencia empeoramiento del pronóstico, para ello, precisará una valoración mediante ETT o RM cardiaca. Otra de las posibles complicaciones es que como consecuencia de la respuesta inflamatoria, la IC, la extensión perianular y la propia infección se desarrolle un derrame pericárdico, indicativo de gravedad. También podría presentarse la rotura de pseudoaneurismas o fístulas pudiendo comunicarse con el pericardio con pronóstico infausto. En el raro caso de una pericarditis purulenta puede requerir drenaje quirúrgico.¹¹⁴⁻¹¹⁵

***** Alteraciones del ritmo y la conducción cardiaca:** infrecuentes entre el 1 y el 15% de los casos, su presencia se asocia a peor pronóstico y mayor mortalidad.¹¹⁶ Se deberán a la propagación de la infección más allá del endocardio, desde las válvulas a las vías de conducción, asociándose a complicaciones perivalvulares. El bloqueo auriculoventricular completo se asocia con más frecuencia a afección de las válvulas izquierdas (el 36% aórtica; el 33% mitral).¹¹⁶ Podría ocurrir, que como consecuencia de la isquemia miocárdica resultante de la

embolización de fragmentos de vegetación hacia una arteria coronaria, se desarrollaran taquiarritmias.¹¹⁷ Se puede evidenciar fibrilación auricular en pacientes con EI, que puede estar presente antes de la EI o aparecer como una complicación de ésta, con mas frecuencia en pacientes de edad mas avanzada y peor pronóstico.

***** Manifestaciones osteomusculares:**

En referente a la presentación de síntomas osteomusculares va a ser frecuente en la EI la presentación de artralgias (10%), mialgias (12-15%), dolor espalda (13% de los casos, siendo el dolor lumbar el síntoma mas frecuente en caso de EI y osteomielitis vertebral).¹¹⁸⁻¹²¹ Las manifestaciones reumatológicas pueden ser la primera manifestación de la EI y retrasar su diagnóstico, especialmente en aquellos casos sin presentación clásica, con presencia de múltiples anticuerpos (anticuerpo citoplásmico antineutrofilo positivo) inducidos por la propia infección.^{122,123}

La espondilodiscitis tendrá una prevalencia del 1,8-15%.¹¹⁸ La osteomielitis vertebral piógena se presenta en el 4,6-19%, pudiendo ser la causa de la EI o consecuencia de ésta, con mayor incidencia en caso de bacteriemia por *S. aureus* o *S. viridans*.¹¹⁹⁻¹²⁰ En caso de pacientes con EI y dolor óseo o de espalda, se recomienda la realización de RM de la columna vertebral y 18F-FDG PET/TC de cuerpo entero.¹²⁴ Así mismo, se deberá hacer una ecocardiografía en pacientes con espondilodiscitis/osteomielitis piógena y enfermedades cardiacas subyacentes que predispongan a EI. Entre otras manifestaciones de menor frecuencia se encuentran: la sacroileitis (1%), una condición que asemeja la polimialgia reumática con dolor y rigidez matinal de hombros y caderas, la debilidad muscular proximal (0,9%) y la vasculitis leucocitoclástica cutánea (3,6%).¹¹⁸

***** Insuficiencia renal aguda:** va a ser una complicación frecuente, empeorando el pronóstico. Se presenta en un 6-30% de los pacientes. Su causa suele ser de origen multifactorial: ¹²⁴⁻¹²⁷

- glomerulonefritis vasculítica y por inmunocomplejos;
- infarto renal, secundario a embolismos sépticos;
- deterioro hemodinámico en casos de IC o sepsis grave o después de cirugía cardiaca;

- toxicidad antibiótica (nefritis intersticial aguda), en relación con el uso de aminoglucósidos, vancomicina (toxicidad sinérgica con aminoglucósidos) e incluso dosis altas de penicilina;
- nefrotoxicidad del contraste de las pruebas de imagen.

En determinados casos de insuficiencia renal avanzada, es necesario el uso de la hemodiálisis, asociada a alta mortalidad. En aquellos casos de insuficiencia renal aguda de leve gravedad, ésta será reversible.¹²⁷ Una de las opciones, para intentar reducir la incidencia del desarrollo de insuficiencia renal, es ajustar las dosis de los antibióticos al aclaramiento de creatinina, y en el caso de aminoglucósidos y vancomicina requieren una monitorización de su concentración sérica precisa, así como evitar el uso de contrastes nefrotóxicos en aquellos pacientes que presenten una enfermedad renal basal o deterioro hemodinámico.

1.6. Tratamiento:⁶

El tratamiento se basa en la eliminación de los microorganismos con fármacos antimicrobianos, precisando de tratamientos bactericidas, prolongados y con alta concentración sérica, dejando la cirugía para aquellos casos con material protésico infectado y que precise drenaje de abscesos.

El uso de los aminoglucósidos en esta patología, está indicado por su efecto sinérgico con los inhibidores de la pared celular (betalactámicos y glucopéptidos), siendo útiles para acortar la duración del tratamiento (en caso de estreptococos orales) y la eliminación de microorganismo problemáticos como los enterococos. Se deben evitar antimicrobianos con potencial bacteriostático debido a que una vez retirado el tratamiento pueden continuar su crecimiento. El tratamiento farmacológico sobre EVP debe durar al menos 6 semanas, frente al de la EVN que debe durar entre 2-6 semanas en función del microorganismo causal; en caso de EVP producida por estafilococo debido a la formación de biofilms deberá incluir rifampicina siempre que sea sensible. La duración del tratamiento tras cirugía, se considera a partir del primer día de tratamiento antibiótico eficaz, entendiendo como tal a el resultado negativo del hemocultivo en caso de uno previo positivo. Si

se realiza sustitución valvular y el cultivo de la válvula reseca es positivo, la contabilización del tratamiento se realiza desde la realización de la cirugía.

Con respecto al uso de los antimicrobianos deberá tenerse en cuenta:

- **Aminoglucósidos:** no se recomienda su uso en la EVN por *Staphylococcus* spp., puesto que no se han demostrado sus beneficios clínicos y aumenta la toxicidad renal. En el caso de que presenten indicación, se deberán administrar en una única dosis diaria.^{38,128,129}
- **Rifampicina:** únicamente recomendada en infección de material protésico o dispositivo cardiaco, después de 3-5 días de pauta antibiótica efectiva.¹³⁰
- **Daptomicina:** recomendada en la endocarditis estafilocócica, la daptomicina se debe administrar a dosis altas (>10mg/kg qd) y combinada con un segundo antibiótico para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencias.¹³¹⁻¹³³

En lo referente a las pautas de tratamiento, se exponen a continuación, en función del microorganismo aislado, su sensibilidad a los antibióticos betalactámicos, la localización y tipo de válvula afecta (natural o protésica).^{6,128}

*****Estreptococos del grupo viridans sensibles a penicilina y *Streptococcus gallolyticus*:**

Se denomina sensible cuando la CIM de penicilina $\leq 0,125$ mg/l. Su tasa de curación es >95%. En casos no complicados, se podría optar por una terapia mas corta de 2 semanas, combinando penicilina o ceftriaxona con gentamicina.¹³⁴⁻¹³⁶ Otra opción es el uso de gentamicina una vez al día en pacientes con función renal normal. En caso de tratamiento ambulatorio se recomienda: ceftriaxona en monoterapia o combinada con gentamicina administrada una vez al día.¹³⁵⁻¹³⁶ En caso de alergia, sin posibilidad de desensibilización, se recomienda el uso de vancomicina. El uso de la teicoplanina será como tratamiento alternativo, recordando que debido a que es un fármaco con elevada capacidad de unión a las proteínas séricas ($\geq 98\%$), y además penetra en las vegetaciones lentamente, precisa de una dosis de carga (6 mg/kg/12 h durante 3 días) seguida de 6-10

mg/kg/día – no hay muchos datos publicados respecto a su uso en la práctica clínica-.^{6,128}

*****Estreptococos del grupo viridans resistentes a penicilina y *Streptococcus gallolyticus*:** en aumento, más del 30% de *Streptococcus mitis* y *S. oralis* tienen resistencia intermedia o completa.^{137,138} En cambio, más del 99% de los estreptococos digestivos siguen siendo sensibles a la penicilina. Dentro de este grupo se clasificaran en: microorganismos de resistencia intermedia (CIM 0,25-2 mg/l) y microorganismos completamente resistentes (CIM \geq 4 mg/l). Se ha evidenciado en las series publicadas que la terapia antibiótica contra los estreptococos orales resistentes a la penicilina y contra los sensibles a la penicilina es cualitativamente similar, recomendándose en los casos con resistencia a la penicilina, prolongar al menos 2 semanas el tratamiento con aminoglucósidos y evitar regímenes cortos. Se tiene escasa experiencia con las cepas altamente resistentes (CIM > 4 mg/l), prefiriéndose en estos casos el uso de la vancomicina combinada con aminoglucósidos.⁶ La experiencia con daptomicina es muy escasa.

******Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta hemolíticos (grupos A, B, C y G):** de escasa frecuencia.

En la EI por *S. pneumoniae* con respecto a su tratamiento, en las cepas sensibles a la penicilina (CIM \leq 0,06 mg/l), se utiliza el mismo esquema que en los orales, salvo que se utilizará un tratamiento corto de 2 semanas, así como en el caso de las cepas con resistencia intermedia (CIM 0,125-2 mg/l) o completa (CIM \geq 4 mg/l) a la penicilina sin meningitis, aunque en el caso de cepas resistentes algunos autores recomiendan dosis altas de cefalosporinas (como cefotaxima o ceftriaxona) o vancomicina. En aquellos casos con meningitis, se debe evitar la penicilina, por su difícil paso a líquido cefalorraquídeo, sustituyéndose por ceftriaxona o cefotaxima solas o en combinación con vancomicina, según el patrón de sensibilidad antibiótica.

En el tratamiento de la EI por estreptococos de los grupos A, B (EI periparto, actualmente asociado a ancianos, asociada a alta mortalidad en EVP), C y G (incluido el grupo de *Streptococcus anginosus*: *S. constellatus*, *S. anginosus* y *S. intermedius*), los estreptococos del grupo A son uniformemente sensibles a los betalactámicos (CIM \leq 0,12 mg/l), mientras que los otros serogrupos pueden mostrar cierto grado de

resistencia y presentan la capacidad de producir abscesos. El tratamiento antibiótico es similar al de los estreptococos orales, debiendo evitarse las terapias de corta duración; en estos casos se recomienda uso de gentamicina durante 2 semanas.

******Granulicatella* y *Abiotrophia*** (antes estreptococos nutricionalmente deficientes): asociadas a EI de curso prolongado asociada a grandes vegetaciones (> 10 mm), mayores tasas de complicaciones y de sustitución valvular (alrededor del 50%), como consecuencia del retraso en el diagnóstico y el tratamiento. Se recomienda: terapias que incluyan penicilina G, ceftriaxona o vancomicina durante 6 semanas, combinadas con un aminoglucósido durante al menos las primeras 2 semanas.¹³⁹⁻¹⁴⁰

*** ***Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativa:**

- En el caso de EVN derecha producida por *S. aureus* sensible a la meticilina (SAMS) se podría utilizar tratamiento oral de corta duración (2 semanas).
- En caso de alergia a penicilina, en el caso de EI por *S. aureus* sensible a la meticilina, se puede intentar una desensibilización a la cloxacilina cuando el paciente esté estable, ya que la vancomicina es inferior a los betalactámicos¹⁴¹ y no debe administrarse. Si no fuera posible se recomienda el uso de la daptomicina en combinación con otros fármacos antiestafilocócicos eficaces para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencias. Otra alternativa recomendada por expertos es la combinación de dosis altas de cotrimoxazol con clindamicina como alternativa para la EI por *S. aureus*.¹⁴² *S. lugdunensis* siempre es sensible a la meticilina y se puede tratar con cloxacilina.¹⁴³
- En la EVP por *S. aureus* el riesgo de muerte es muy alto (> 45%)¹⁴⁴ y precisando a menudo de sustitución valvular. Además se deben asociar aminoglucósidos y tras 3-5 días de tratamiento la rifampicina.

*** **Estafilococos resistentes a meticilina y vancomicina:**

La principal característica de *S. aureus* resistente a meticilina es la producción de una proteína fijadora de penicilina de baja afinidad, que condiciona

una resistencia cruzada a la mayoría de los betalactámicos, como consecuencia se reduce el tratamiento de *S. aureus* resistente a meticilina a vancomicina y daptomicina para el tratamiento de las infecciones graves. Se ha evidenciado en los últimos años, la aparición de resistencia intermedia a vancomicina (CIM 4-8 mg/l) y *S. aureus* con resistencia heterointermedia a vancomicina (CIM \leq 2 mg/l, pero con subpoblaciones que crecen a concentraciones mayores) y muy resistentes, asociadas a fracaso del tratamiento de la EI.^{145,146} En estos casos, se utilizará la daptomicina (antibiótico lipopeptídico, para bacteriemia por *S. aureus* y EI derecha),¹⁴⁷ presentando datos en los estudios de cohortes, de similar eficacia que vancomicina y en el caso de alta CIM de vancomicina (> 1 mg/l)^{148,149} la daptomicina se asoció a mejores resultados clínicos (incluida la supervivencia) que la vancomicina. La daptomicina se debe administrar a dosis altas (≥ 10 mg/kg), y debe combinarse con betalactámicos¹³¹ o fosfomicina¹³² (los betalactámicos, y probablemente la fosfomicina, aumentan la unión de la daptomicina a la membrana al reducir la carga positiva de la superficie) para el tratamiento de la EVN y con gentamicina y rifampicina para el tratamiento de la EVP.^{150,151}

Otras alternativas serían: fosfomicina con imipenem, ceftarolina (nuevo betalactámico con buena afinidad por la proteína fijadora de penicilina), la quinupristina-dalfopristina, con o sin betalactámicos, los betalactámicos con oxazolidinonas (linezolid), los betalactámicos con vancomicina y las dosis altas de trimetoprim/sulfametoxazol y clindamicina.

******Enterococcus spp.*:** principalmente por *Enterococcus faecalis* (el 90%) por *E. faecium* (el 5%).¹⁵² Se caracterizan por ser altamente resistentes a la muerte inducida por antibióticos, precisando una administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones bactericidas sinérgicas de dos inhibidores de la pared celular (ampicilina más ceftriaxona, que tienen un efecto sinérgico e inhiben las proteínas fijadoras de penicilina de manera complementaria) o un inhibidor de la pared celular con aminoglucósidos; y además, pueden ser resistentes a los aminoglucósidos (alto grado de resistencia aminoglucosídica), betalactámicos (a través de la modificación de la proteína fijadora de penicilina y, en ocasiones, las betalactamasas) y vancomicina.¹⁵³ Con respecto a las terapias recomendadas:

En las cepas sensibles a la penicilina (CIM de penicilina ≤ 8 mg/l): se utilizará penicilina G o ampicilina (o amoxicilina) combinadas con gentamicina. Otra de las características de estos microorganismos, es la resistencia a la gentamicina, se ha descrito, que si el aminoglucósido presenta una CIM > 500 mg/l, se asocia a pérdida de la sinergia bactericida con los inhibidores de la pared celular, debiendo evitar su uso, como alternativa se puede utilizar la estreptomina. Cabe comentar, la evidencia publicada sobre el uso en EI con *E. faecalis*, de ampicilina más ceftriaxona es tan eficaz como la ampicilina más gentamicina, evitándose la nefrotoxicidad;^{154,155} también destacar, el uso de gentamicina en una única dosis diaria, y además, la duración del tratamiento de la EI por *E. faecalis* sin resistencia aminoglucosídica se puede acortar de manera segura de 4-6 semanas a solo 2.

En caso de resistencia a betalactámicos y la vancomicina, (no suele ser dual y además principalmente afecta a *E. faecium*). La terapia de elección será: en caso de cepas resistentes a vancomicina se usaran los betalactámicos, y en casos de resistencia a betalactámicos, se usará la vancomicina. Con respecto a otras terapias alternativas, se han descrito resultados variables con quinupristina- dalfopristina (no activos contra *E. faecalis*), linezolid, daptomicina (combinada con ampicilina, ertapenem o ceftarolina) y tigeciclina.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

***Bacilos Gram negativos del grupo HACEK:

No se debe utilizar la ampicilina como opción de primera línea debido a la producción de betalactamasas de algunos bacilos del grupo HACEK; sin embargo, son sensibles a ceftriaxona, otras cefalosporinas de tercera generación y quinolonas; por lo que su tratamiento estándar va a consistir en el uso de ceftriaxona 2 g/día durante 4 semanas en la EVN y 6 semanas en la EVP. Como alternativas, si no producen betalactamasas: ampicilina (12 g/día i.v. en 4 o 6 dosis) más gentamicina (3 mg/kg/día divididos en 2 o 3 dosis) durante 4-6 semanas; ó ciprofloxacino (400 mg/8-12 h i.v. o 750 mg/12 h oral).^{157,158}

***Bacilos Gram negativos (no HACEK): Se ha documentado por parte de la ICE, una incidencia del 1,8% de EI. El tratamiento consiste en la realización de cirugía precoz junto con terapia a largo plazo (al menos 6 semanas) de combinaciones

bactericidas de betalactámicos y aminoglucósidos, en algunas ocasiones con adicción de quinolonas o cotrimoxazol.

*****Endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo: *Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Thopfermya whipplei*.**^{159,160}

Patógeno	Tratamiento propuesto ^a	Objetivo del tratamiento
<i>Brucella</i> spp.	Doxiciclina (200 mg/24 h) más cotrimoxazol (960 mg/12 h) más rifampicina (300-600/24 h) durante 3-6 meses ^b , oral	El éxito del tratamiento se define como un título de anticuerpos < 1:60. Algunos autores recomiendan añadir gentamicina durante las primeras 3 semanas
<i>Coxiella burnetii</i> (causante de la fiebre Q)	Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxycloerquina (200-600 mg/24 h) ^c , oral (> 18 meses de tratamiento)	El éxito del tratamiento se define como títulos de IgG antifase I < 1:200, e IgA e IgM < 1:50
<i>Bartonella</i> spp. ^d	Doxiciclina 100 mg/12 h oral durante 4 semanas más gentamicina (3 mg/24 h) i.v. durante 2 semanas	Se espera una tasa de éxito del tratamiento ≥ 90% de los casos
<i>Legionella</i> spp.	Levofloxacino (500 mg/12 h) i.v. u oral ≥ 6 semanas o claritromicina (500 mg/12 h) i.v. durante 2 semanas, luego oral durante 4 semanas más rifampicina (300-1.200 mg/24 h)	Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloxacino (500 mg/12 h) i.v. u oral ≥ 6 meses ^e	Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo
<i>Tropheryma whipplei</i> (causante de la enfermedad de Whipple) ^f	Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxycloerquina (200-600 mg/24 h) ^c oral ≥ 18 meses	Tratamiento de larga duración; se desconoce cuál es la duración óptima

El: endocarditis infecciosa; Ig: inmunoglobulina; i.v.: intravenoso.

Adaptado de Brouqui et al¹⁶³.

^aComo no hay series grandes, se desconoce la duración óptima del tratamiento de EI debida a estos patógenos. Las duraciones que se presentan se basan en informes de casos seleccionados. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.

^bLa adición de estreptomocina (15 mg/kg/24 h en 2 dosis) durante las primeras semanas es opcional.

^cLa doxiciclina más hidroxycloerquina (con monitorización de la concentración sérica de hidroxycloerquina) es significativamente superior a la doxiciclina¹⁶⁴.

^dSe han descrito diversos regímenes terapéuticos, incluidas las aminopenicilinas (ampicilina o amoxicilina, 12 g/24 h i.v.) o las cefalosporinas (ceftriaxona 2 g/24 h i.v.) combinadas con aminoglucósidos (gentamicina o netilmicina)¹⁶⁵. Las dosis son las mismas que en la EI estreptocócica y enterocócica (tablas 16 y 18)^{196,197}.

^eLas fluoroquinolonas nuevas (levofloxacino, moxifloxacino) son más potentes que el ciprofloxacino contra los patógenos intracelulares como *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. y *Chlamydia* spp.

^fEl tratamiento de la EI de Whipple sigue siendo muy empírico. En caso de afección del sistema nervioso central, se debe añadir sulfadiazina 1,5 g/6 h oral a la doxiciclina. Un tratamiento alternativo es la ceftriaxona (2 g/24 h i.v.) durante 2-4 semanas o la penicilina G (2 millones U/4 h) y la estreptomocina (1 g/24 h) i.v. durante 2-4 semanas seguidas de cotrimoxazol (800 mg/12 h) oral. El trimetoprim no es activo contra *T. whipplei*. Se han descrito tasas de éxito con el tratamiento a largo plazo (> 1 año).

*****Hongos: asociados a alta mortalidad, el tratamiento requiere la combinación de antifúngicos y sustitución valvular quirúrgica.**¹⁶¹⁻¹⁶⁵

- El por *Cándida*: se recomienda la administración de anfotericina B liposomal con o sin flucitosina o una equinocandina a dosis altas.
- El por *Aspergillus*: se recomienda la administración de voriconazol, combinado o no con una equinocandina o anfotericina B.
- Se recomienda además, el uso de tratamiento supresor a largo plazo con: fluconazol para *Candida* y voriconazol para *Aspergillus*.

***** Tratamiento empírico:**

Debido a la alta morbimortalidad asociada a la EI, será precisó el inicio de un tratamiento empírico lo mas precoz posible a la espera de resultados de

hemocultivos (extraídos previamente al inicio de la terapia)¹⁶⁶. A la hora de la elección de la mejor terapia, se debe tener en cuenta:

- La administración previa de terapia antibiótica.
- Afectación de válvula nativa o protésica (con importancia del momento de realización de la cirugía: EVP temprana frente a tardía).
- El lugar de adquisición de la infección (extrahospitalaria, EI nosocomial asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos o EI no nosocomial), precisando en este caso el conocimiento de la epidemiología local, resistencias y patógenos específicos con hemocultivo verdaderamente negativo.
- La administración de cloxacilina/cefazolina se asocia a tasas de mortalidad más bajas que otros betalactámicos, como amoxicilina/ácido clavulánico o ampicilina/sulbactam¹⁶⁷, y la vancomicina para el tratamiento empírico de la bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* sensible a la meticilina¹⁴¹.
- Se deberán cubrir:
 - En caso de EVN y EVP: estafilococos, estreptococos y enterococos.
 - EVP temprana o EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos: estafilococos resistentes a meticilina, enterococos y patógenos Gram negativos no HACEK.
- Una vez identificado el patógeno se debe adaptar al mismo.

Microorganismo	PAUTA
<p>Estreptococo grupo viridans o <i>S. gallolyticus</i> con CIM de penicilina \leq 0,12 mg/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> - penicilina G sódica 2-3MU/4horas o ceftriaxona 2giv/día 4 semanas (válvula natural) ó 6 semanas (válvula protésica). - penicilina G sódica 2-3MU/4horas o ceftriaxona 2giv/día + gentamicina 3mg/Kg/ día iv-im 2 semanas. Evitar en caso de riesgo de toxicidad renal, en EI sobre válvula protésica o complicada.
<p>Estreptococo del grupo viridans con CMI de penicilina \geq 0,12 mg/L y \leq 0,5 mg/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> - penicilina G sódica 4 MU/4 horas o ceftriaxona 2giv/día 4 semanas (válvula natural) o 6 semanas (válvula protésica) + gentamicina 3 mg/ Kg/ día iv-im 2 semanas.

Microorganismo	PAUTA
<p>Estreptococo del grupo <i>viridans</i> con CMI de penicilina > 0,5 mg/L y variantes nutricionales deficientes (<i>Abiotrophia</i>, <i>Granulicatella</i>) o <i>Gemella</i></p>	<p>- penicilina G sódica 4 MU/4 horas o ceftriaxona 2giv/día + gentamicina 3 mg/ Kg/ día iv, durante 4-6 semanas</p>
<p>Neumococo con CMI de penicilina ≤2mg/L, <i>S. agalactiae</i> y estreptococo betahemolítico A, C o G</p>	<p>- penicilina G sódica 4 MU/4 horas o ceftriaxona 2giv/día 4- 6 semanas +/- gentamicina 3 mg/ Kg/ día iv, 2 semanas (en caso de infección por <i>S. agalactiae</i> y estreptococo betahemolítico C o G).</p>
<p>Neumococo con CMI de penicilina >2mg/L</p>	<p>- vancomicina 15-20 mg/ Kg/8-12 horas iv,4-6 semanas. - cefotaxima 300 mg/ Kg/ día en 6 dosis iv (si CMI <2 mg/L), 4-6 semanas. - ceftarolina 600mg/8 horas iv (CIM≥2mg/L)</p>
<p><i>Enterococcus faecalis</i></p>	<p>- ampicilina 2g/4h o penicilina G 4 MU/ 4h + gentamicina 1mg/Kg/8 horas iv, 4 semanas (válvula natural) o 6 semanas (válvula protésica). Si la cepa es resistente a gentamicina (CMI >500mg/L) y sensible a estreptomina (CMI <1000 mg/L) pueden emplearse ésta a dosis de 15mg/ día iv. Las cepas resistentes a gentamicina los son también a tobramicina y amikacina. - ampicilina 2g/4h + ceftriaxona 2g/12horas iv, 6 semanas (de lección en el caso de resistencia de alto nivel a gentamicina y estreptomina). Ceftriaxona puede sustituirse por imipenem 1g/8h ó daptomicina 10mg/kg/día.</p>
<p><i>Staphilococcus aureus</i> o coagulasa-negativa sensible a meticilina</p>	<p><u>El sobre válvula natural:</u> - cloxacilina 2g/4h iv, 4-6 semanas + daptomicina 10mg/kg/día. El tratamiento de la EI sobre válvula tricúspide o la pulmonar no complicada y con buena respuesta al tratamiento puede limitarse a 2 semanas. <u>El sobre válvula protésica:</u> - cloxacilina 2g/4h iv, 6-8 semanas + daptomicina 10mg/kg/día + rifampicina 600mg/12-24h vo, 6-8 semanas + gentamicina 3mg/kg/día 2 semanas.</p>

Microorganismo	PAUTA
<i>Staphylococcus aureus</i> o coagulasa-negativa resistente a meticilina	<p><u>El sobre válvula natural:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - daptomicina 10 mg/ kg/ día iv, 4-6 semanas + fosfomicina, cloxacilina ó ceftarolina. <p>La pauta óptima no se conoce, pero la gravedad de la endocarditis estafilocócica izquierda justifica el empleo de asociaciones potencialmente sinérgicas.</p> <p><u>El sobre válvula protésica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - daptomicina 10 mg/ kg/ día iv, 6-8 semanas + rifampicina 600 mg oral /12-24h vo, 6-8 semanas + fosfomicina, cloxacilina ó ceftarolina + gentamicina 3mg/Kg/d iv, 2 semanas. - vancomicina (si CMI≤1mg/L) 15-20 mg/Kg/8-12 horas iv, 6-8 semanas + gentamicina 3mg/Kg/d iv, 2 semanas+ rifampicina 600 mg oral /12-24h vo, 6-8 semanas.
Corynebacterias	<ul style="list-style-type: none"> - penicilina G sódica 3MU/4h iv, 6 semanas + gentamicina 3 mg/kg/día iv, 2 semanas. - vancomicina (si la cepa es resistente a penicilina) 15-20 mg/kg /8-12 h iv, 6 semanas.
Microorganismos grupo HACEK	<ul style="list-style-type: none"> - ceftriaxona 2g/día iv, 4 semanas (válvula natural) o 6 semanas (válvula protésica). - ciprofloxacino 400 mg/8-12h iv o 750 mg/12h oral, 4 semanas (válvula natural) y 6 semanas (válvula protésica).
Enterobacterias y <i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> - un betalactámico activo + aminoglucósido o fluoroquinolona (según sensibilidad) a dosis máximas, 6 semanas.
Hemocultivos negativos (sobre válvula natural o protésica tardía).	<ul style="list-style-type: none"> - daptomicina 10 mg/ kg/ día iv, 6 semanas+ gentamicina 3mg/día iv, 3 semanas +/- doxiciclina 100 mg/12 h iv u oral, 6 semanas.

1.7. Tratamiento quirúrgico.

Los objetivos principales de la cirugía serán la retirada y eliminación completa de los tejidos infectados, y la reconstrucción de la anatomía cardiaca mediante reparación o sustitución de las válvulas afectadas. El 50% de los pacientes con EI izquierda precisaran cirugía. Puede requerirse cirugía con carácter emergente (en 24 horas), urgente (en 48-72 horas) o programada.^{65,168}

En función de la localización dicha reconstrucción variará:

- Infección localizada en cúspide valvular o valva: puede utilizarse cualquier método, pero se prefiere la reparación valvular, sobre todo, en caso de EI sobre válvula mitral o tricúspidea sin destrucción significativa¹⁶⁹.
- Las perforaciones de una única cúspide valvular o valva pueden repararse.
- Las cuerdas rotas únicas o múltiples pueden sustituirse por cuerdas nuevas.
- La destrucción mayor de una valva única o la presencia de un absceso no son necesariamente contraindicaciones para la reparación valvular, dependerá de su viabilidad tras la desbridación del tejido enfermo.
- En caso de infección localmente incontrolada: se precisa la extirpación total del tejido infectado o necrótico, seguida de la sustitución valvular y la reparación de los defectos asociados.¹⁷⁰
- En el caso de reemplazo valvular por prótesis, tanto la biológica como la mecánica tienen la misma tasa de complicaciones y mortalidad asociadas.
- En la EI de válvula mitral: aunque la cirugía pueda aplazarse si el control de la infección por el tratamiento antibiótico es evidente y no hay IC, estudios recientes demuestran que la cirugía precoz se asocia a tasas de reparación de un 61-80% y a mejor supervivencia durante el ingreso y a largo plazo.¹⁷⁰⁻¹⁷² La elección de la técnica depende de la extensión vertical de la lesión o defecto tisular.^{173,174}
- En la EI aórtica, la técnica de elección es la sustitución valvular aórtica con una prótesis mecánica o biológica.
- Se puede considerar el trasplante cardiaco en casos extremos en los que los procedimientos quirúrgicos repetidos hayan fracasado en suprimir la EVP persistente o recurrente.¹⁷⁵

***** Indicaciones de cirugía precoz:**

- Insuficiencia cardiaca: es la complicación mas frecuente de la EI y una de las mas graves, salvo comorbilidades importantes, es una indicación de cirugía

precoz tanto en la EVN y la EVP, cuando esta causada por insuficiencia aórtica o mitral grave, fístulas u obstrucción valvular por una vegetación. La cirugía tendrá carácter de emergencia en el caso de edema pulmonar persistente o shock cardiogénico.

- Infección incontrolada: será indicación de cirugía precoz salvo comorbilidades; consecuencia de la extensión perivalvular de la infección, o con microorganismos virulentos tales como *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), *S. lugdunensis*, enterococos resistentes a vancomicina o EI fúngica.
- Embolias recurrentes: la indicación quirúrgica es controvertida y debe individualizarse. Los factores determinantes serán el tamaño (>10mm) y la movilidad de la vegetación, los episodios embólicos previos, el tipo de microorganismo y la duración del tratamiento antibiótico. Con respecto al momento de la cirugía, se recomienda retrasar durante al menos 4 semanas la cirugía de reemplazo valvular en pacientes con ictus isquémico extenso o con hemorragia intracraneal y en el caso de asociar fallo cardiaco, ictus de repetición o embolias sistémicas de repetición, se podría valorar acortar este tiempo. En el resto de pacientes con EI e ictus o embolia cerebral subclínica, se puede realizar la intervención sin demora, siempre que el cuadro neurológico no sea grave (coma) y se haya descartado la hemorragia cerebral mediante pruebas de imagen⁶.

1.8. Seguimiento y pronóstico a corto y largo plazo:

Las principales complicaciones que se pueden presentar en los pacientes con EI, tras el tratamiento hospitalario, son la recurrencia de la infección, la insuficiencia cardiaca residual, la necesidad de cirugía valvular y la muerte.

Con respecto a las recurrencias, el riesgo actual varia entre un 2 y un 6%.¹⁷⁶⁻¹⁸³ Existen dos tipos de recurrencias:

- Recaída: infección causada por la misma especie de microorganismo dentro de los primeros 6 meses después de la infección inicial. Entre sus causas se encuentran:

- Duración insuficiente del tratamiento original, y/o una elección subóptima de los antibióticos iniciales, en estos casos, se deberá tratar durante 4-6

semanas adicionales dependiendo del microorganismo causal y su susceptibilidad antibiótica

- La existencia de un foco de infección persistente.

- Reinfección: infección causada por un microorganismo diferente, podría producirse también por el mismo microorganismo que en el caso previo, diferenciándola de una recaída porque suelen presentarse de forma más tardía. Es más frecuente en ADVP (sobre todo en el primer año después del episodio inicial)^{181,182}, EVP¹⁸³, pacientes sometidos a diálisis crónica^{175,182} y aquellos con múltiples factores de riesgo de EI. Tendrán mayor riesgo de muerte y necesidad de sustitución valvular¹⁸².

***** Seguimiento a corto plazo:**

- Se debe realizar una evaluación clínica inicial y una ETE basal al terminar el tratamiento antimicrobiano para vigilar la aparición de IC secundaria.
- Se debe realizar un seguimiento clínico y ecocardiográfico regular durante el primer año después de acabar el tratamiento⁶.

***** Pronóstico a largo plazo:** según las series publicadas, la supervivencia a largo plazo tras concluir el tratamiento se encuentra en un 80-90% a 1 año, un 70-80% a los 2 años y un 60-70% a los 5 años¹⁷⁵⁻¹⁸³. La edad avanzada, las comorbilidades propias del paciente, el desarrollo de recurrencias y la IC residual, sobre todo cuando no se puede realizar cirugía cardíaca, constituyen los principales predictores de mortalidad a largo plazo.¹⁷⁵⁻¹⁸⁰

1.9. Profilaxis: ^{6,65,128}

Consecuencia de la evolución en el conocimiento sobre dicha entidad clínica, así como el aumento de las series publicadas, la profilaxis frente al desarrollo de EI ha variado a lo largo del tiempo. Actualmente, únicamente se realizará en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo, tales como:

- a) pacientes portadores de válvula protésica o material protésico usado para valvuloplastia, se incluyen también las prótesis valvulares transcatóter y los aloinjertos.

- b) Pacientes con antecedentes de episodio de Endocarditis infecciosa previa.
- c) Pacientes con cardiopatía congénita cianótica no tratada y con shunts postoperatorios paliativos, conductos y otras prótesis.
- d) En pacientes con reparación quirúrgica sin defectos residuales, se recomienda profilaxis durante los primeros 6 meses de la intervención hasta la endotelización del material protésico.
- e) Valvulopatía en un corazón transplantado.
- f) En otras situaciones como la estenosis aórtica, aorta bicúspide, prolapso de válvula mitral con insuficiencia o la miocardiopatía hipertrófica, puede considerarse individualmente en situaciones especiales de inmunodepresión o comorbilidades graves, o necesidad de maniobras invasivas complejas que comporten un riesgo importante de bacteriemia.

Las situaciones en las que se deberá realizar dicha profilaxis incluyen:

- a) Procedimientos dentales que causan lesión y sangrado de la mucosa (extracción dental, cirugía periodontal, colocación e implante, endodoncia). Se debe realizar profilaxis con actividad frente a *Streptococcus* spp.
- b) Procedimientos del tracto respiratorio: amigdalectomía, adenoidectomía, broncoscopia con biopsia. La profilaxis debe hacerse con un fármaco con actividad frente a *S. oralis* y *Staphylococcus* spp.
- c) La infección urinaria y la bacteriuria asintomática por *Enterococcus* spp. deben tratarse antes de la realización de cistoscopia, sondaje uretral, litotricia, o cirugía de la vía urinaria.
- d) Procedimientos de desbridamiento ó drenaje de una infección de piel o partes blandas debe hacerse bajo tratamiento antibiótico activo frente a *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus β -hemolítico* (sobre todo, *S. aureus* y *S. pyogenes*).

La profilaxis se llevará a cabo con 2 gramos de amoxicilina en dosis única entre 30-60 minutos antes de la manipulación en cuestión. En caso de alergia a penicilina, puede emplearse cefalexina 2g (si alergia sin anafilaxia), azitromicina o claritromicina 500 mg o clindamicina 600 mg. En el caso de que no pueda ser usada

la vía oral se puede sustituir por ampicilina 2g iv, cefazolina 1g (alergia sin anafilaxia) o clindamicina 600mg. En aquellos pacientes en los que se ha empleado un betalactámico o un macrólido en el último mes, pueden presentar *Streptococcus* del grupo *viridans* en la flora orofaríngea, pudiendo haber desarrollado resistencias, por lo que no se recomienda el uso de la misma familia de antibióticos en la profilaxis.

En referente a la profilaxis en cirugía cardíaca o manipulación de dispositivos cardíacos: los principales agentes causales serán *S. aureus* y SCNE (parte de la flora de la piel), por lo que se recomienda durante la inducción anestésica, antes de la incisión en la piel o realización del implante o recambio del marcapasos-desfibrilador, la administración de una única dosis. En aquellos casos en los que la intervención se prolonga o la pérdida de sangre es mayor a un litro, debe administrarse una segunda dosis, mientras dure la intervención, a intervalos de 2 veces la vida media del antibiótico empleado.

JUSTIFICACIÓN

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

2. JUSTIFICACIÓN:

El estudio de Endocarditis Infecciosa (EI) en un hospital de segundo nivel se justifica por varios motivos; entre ellos encontramos que los estudios de pacientes con EI, por lo general, hacen referencia a hospitales de más de 600 camas y con servicios quirúrgicos de referencia, incluido cirugía cardiovascular. Los pacientes con EI valorados en centros como el nuestro, con menos de 300 camas, probablemente tengan características diferentes a las de los enfermos valorados en hospitales generales dotados de servicios de referencia en su área de influencia geográfica. Así por ejemplo, en un estudio previo de bacteriemias realizado en nuestro centro, y publicado en Revista Española de Quimioterapia¹⁸⁴, se evidenció que los microorganismos aislados en hemocultivos obtenidos mediante venopunción estéril en pacientes con bacteriemia ingresados tienen un espectro de resistencias antibióticas distinto (las cepas multirresistentes aisladas son menos del 5%), lo que en el caso de la EI apuntaría a menor frecuencia de SAMR. Además las comorbilidades de la población son también muy variables dependiendo del medio geográfico en el que se encuentre y del nivel de complejidad del centro hospitalario. El Hospital General Universitario Rafael Méndez atiende a un área poblacional fundamentalmente rural, por lo que la epidemiología y los factores de mal pronóstico para EI podrían ser muy distintos al de los hospitales de tercer nivel. Consideramos importante valorar las características generales de la población con EI, en cuanto a factores de riesgo, tipo de EI (aguda o subaguda), microorganismo causante, etc.

Por otra parte, en los trabajos publicados se argumenta que la morbi-mortalidad de la EI también podría estar asociada a una menor experiencia de los profesionales en centros de 2º nivel dada la menor incidencia y la falta a veces de equipos multidisciplinares. Pretendemos también en este sentido, analizar el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de EI y los factores relacionados con mal pronóstico, así como las características de los pacientes que se trasladan a otro centro de referencia.

Llegar a determinar que factores de riesgo son los que se asocian de manera estadísticamente significativa con una mayor mortalidad, permitirá posteriormente actuar de manera precoz sobre éstos, disminuir la mortalidad

asociada, controlar el gasto sanitario y favorecer un uso racional de los antibióticos.

Tras lo expuesto previamente se postula como hipótesis nula que los factores epidemiológicos, predisponentes, microbiología causal, y complicaciones de los pacientes de una cohorte de un centro de segundo nivel son diferentes a las publicadas en series correspondientes a hospitales de tercer nivel y que la demora en la derivación quirúrgica se asocia a una mayor mortalidad.

OBJETIVOS

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario
de Segundo Nivel.

3. OBJETIVOS:

- **Principales:**

1. Analizar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la cohorte de pacientes con endocarditis infecciosa atendidos en un hospital de 2º nivel (Periodo 2000-2017).
2. Analizar los factores pronósticos asociados a la mortalidad en los pacientes con EI.

- **Secundarios:**

1. Analizar el tiempo de demora desde la primera manifestación o consulta clínica hasta establecer el diagnóstico de EI.
2. Analizar el rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía transtorácica en comparación con la transesofágica.
3. Analizar el rendimiento de los hemocultivos y pruebas serológicas.
4. Describir la necesidad de tratamiento quirúrgico.
5. Analizar las características de los pacientes que precisan derivación a otro centro de referencia por indicación de Cirugía cardiovascular (CCV).
6. Valorar el tiempo de demora desde que se establece la necesidad de derivación hasta que se realiza.
7. Valorar el grado de adecuación de los tratamientos antibióticos en función de las guías clínicas al respecto.
8. Analizar las características de determinados subgrupos de pacientes (con neoplasia, con complicación embólica, con determinadas etiologías microbiológicas, con indicación quirúrgica, en hemodiálisis...).
9. Identificar puntos de mejora.

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

4. PACIENTES Y MÉTODOS:

4.1. Diseño del estudio:

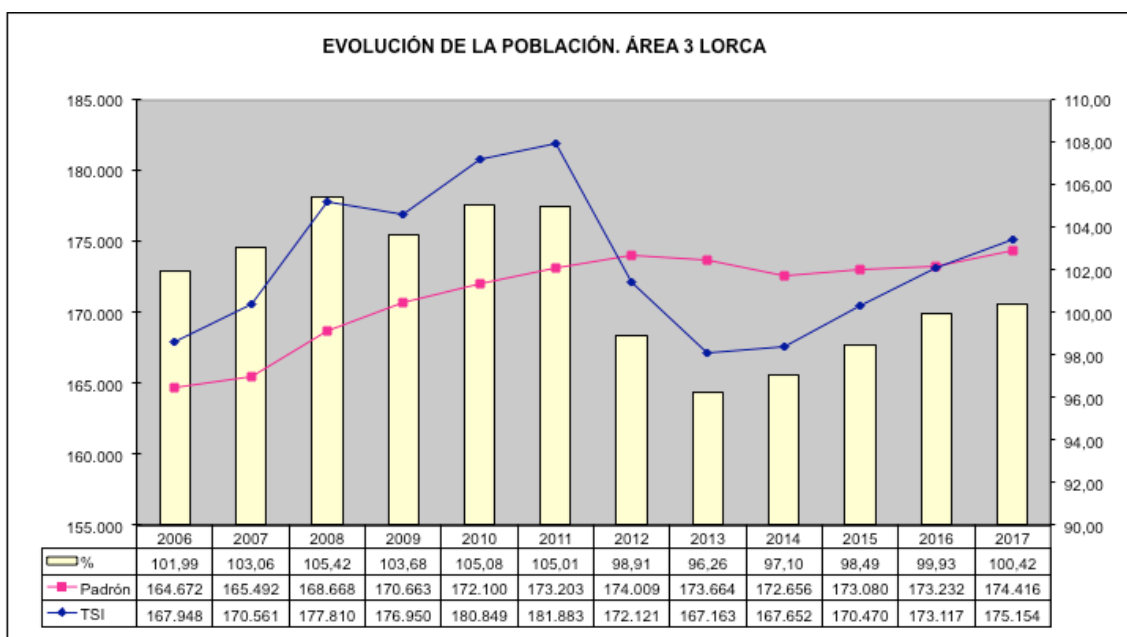
Estudio descriptivo retrospectivo de la cohorte de pacientes con edad mayor o igual a 11 años con diagnóstico de endocarditis infecciosa ingresados en el Hospital General Universitario Rafael Méndez, en el período comprendido entre el 1 de Enero del 2000 y el 1 mayo de 2014, y prospectivo en el periodo comprendido desde el 1 mayo de 2014 a el 31 de Diciembre de 2017.

4.2. Características del Hospital:

El Hospital General Universitario Rafael Méndez de Lorca (HGURM), es un hospital público y de segundo nivel, perteneciente a la red de hospitales del Servicio Murciano de Salud. Se inauguró en 1990, contando en la actualidad con 287 camas útiles. Proporciona asistencia sanitaria especializada a los habitantes del Área III de Salud de Murcia, que engloba a los municipios de Águilas, Aledo, Lorca, Puerto Lumbreras y Totana; ascendiendo a un total de 175.154 habitantes. Su hospital de referencia es el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

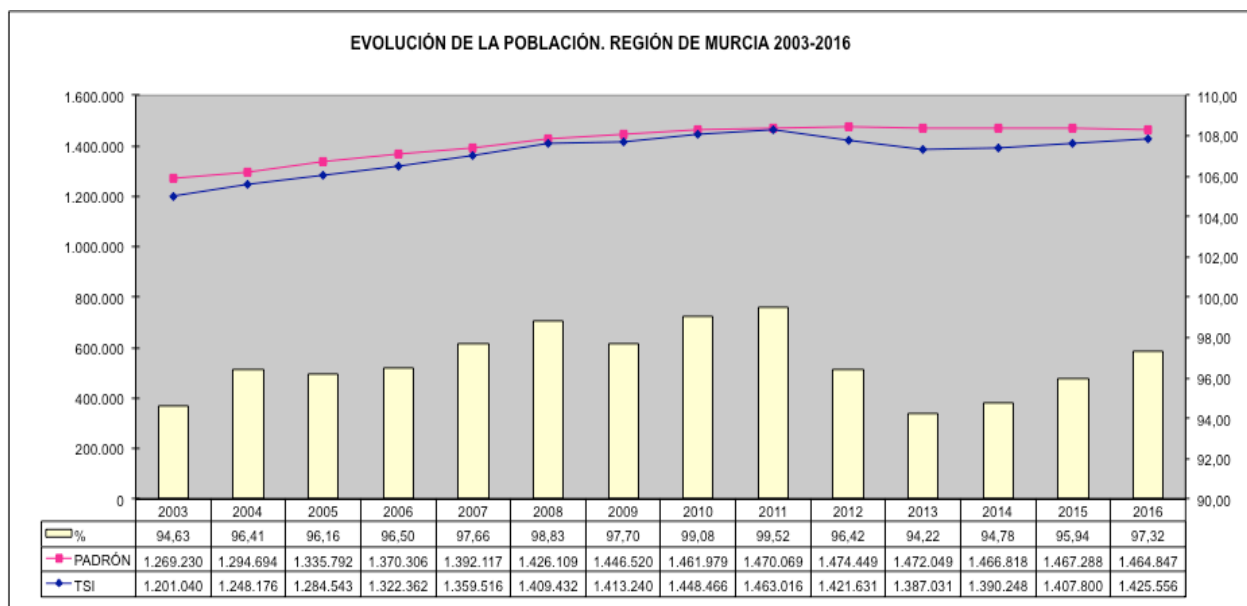
En las **Figuras 1 y 2** se presenta la evolución de la población del Área III de Salud y el del total de la Región de Murcia:

- Figura 1. Evolución de la población del Área III.



**TSI población con tarjeta sanitaria.

- Figura 2. Evolución de la población total de la Región de Murcia.



En lo referente a la estructura del hospital, se subdivide en 6 bloques, 4 de los cuales disponen de 3 plantas y el resto de 2, todas ellas con actividad asistencial. Con respecto a la disposición por especialidades, se organiza de la siguiente manera:

- Pediatría: se localiza en la planta 0 del hospital y dispone de 1 planta de hospitalización (40 camas).
- Ginecología y Obstetricia: se localiza en la planta 0 del hospital y dispone de 1 planta de hospitalización (40 camas), además del pabellón de Paritorios.
- Especialidades médico-quirúrgicas (Oftalmología, Urología y Otorrinolaringología): se localizan en la planta 0 del hospital y disponen de 1 planta de hospitalización (40 camas).
- Cirugía General: se localiza en la 1ª planta del hospital y dispone de 1 planta de hospitalización (40 camas).
- Medicina interna: se localiza en la 1ª planta del hospital y dispone de 2 plantas de hospitalización (80 camas).
- Psiquiatría: se localiza en la 1ª planta del hospital y dispone de 1 planta de hospitalización (16 camas).
- Hemodiálisis: se localiza en la 1ª planta del hospital y dispone de 13 puestos de hemodiálisis.

- Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): se localiza en la 2º planta del hospital y dispone de 9 camas.
- Hospital de Día: se localiza en la 2º planta del hospital y dispone de 18 puestos y 5 camas.
- Traumatología: se localiza en la 2º planta del hospital y dispone de 1 planta de hospitalización (40 camas).
- Quirófanos y Reanimación: Se localizan en la 2º planta del hospital, dispone de 9 quirófanos y 9 camas para Reanimación.
- Bloque de consultas Externas (con 3 plantas).
- Urgencias: se localiza en la 1º planta del hospital con 15 camas de observación (2 de aislamiento), 13 boxes de atención, y una sala de cuidados medios con 10 sillones.

Con respecto a la asistencia de los pacientes hospitalizados, son atendidos en función de la especialidad en la que estén ingresados, dentro de las plantas de medicina interna se encuentran pacientes ingresados en el resto de las especialidades médicas (Medicina Interna, Cardiología, Neumología, Neurología, Nefrología, Digestivo, Endocrinología, Reumatología, Hematología), y debido al gran número de hospitalizaciones a cargo de las mismas, habitualmente también se encuentran pacientes no quirúrgicos ingresados en la planta de Traumatología, Cirugía General, Especialidades médico-quirúrgicas y Pediatría (si se encuentran entre los 12-16 años), como periféricos.

4.3. Selección de pacientes:

Se han revisado durante los periodos de estudio, la totalidad de las historias clínicas de los pacientes con Grupo Relacionado por Diagnóstico (GRD) al alta de "Endocarditis Infecciosa".

Se excluyeron todos los casos que no cumplieran con los criterios diagnósticos de EI definitiva o posible recogidos en las guías clínicas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), en su última edición^{6,185,186}.

4.4. Estudio microbiológico:

Los hemocultivos se procesaron por el sistema automático BACTEC-9240 de Becton Dickinson® de acuerdo con el protocolo del laboratorio de microbiología del centro, que es el siguiente:

1. El frasco aerobio se incuba durante 7 días; si se obtiene crecimiento (“positivo”) es resemebrado en agar Mac Conkey y agar chocolate, además de realizar la extensión para tinción de Gram.
2. El frasco anaerobio se incuba durante 7 días, si es “positivo” se hace una resiembra en agar sangre, agar sangre Schadler (anaerobiosis) y se realiza la extensión para tinción de Gram.
3. El frasco para hongos se incuba durante 15 días, siendo resemebrado en agar Sabouraud y agar chocolate. Además, se realiza también una extensión para tinción.

En los hemocultivos que fueron positivos, las pruebas de identificación y sensibilidad se realizaron dependiendo del microorganismo aislado y de sí se consideraba patógeno o contaminante. Así, para la identificación se disponen de APIs de diversas clases y tarjetas de identificación mediante el sistema VITEK-2 (Bio-Merieux®, Marcy l’Etoile, France), discos de identificación y aglutinación de látex. En los microorganismos Gram positivos la sensibilidad se evalúa simultáneamente mediante los sistemas VITEK-2 y tiras de E-test.

En lo referente a las serologías y al cultivo de otras muestras biológicas, se realizaron según los procedimientos habituales aceptados por la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.¹⁸⁷ No se realizaron estudios de PCR excepto en algún paciente derivado para Cirugía Cardiovascular y en el que no había diagnóstico etiológico previo. Estos estudios se solicitaban en la pieza quirúrgica y se hacían en el H. Gregorio Marañón siguiendo el protocolo de estudio¹⁸⁸ ya que nuestro centro y el H. C. U. V. Arrixaca forman parte del grupo GAME.

4.5. Estudio del paciente:

Se revisó para cada paciente, tanto el informe informatizado de alta hospitalaria correspondiente al proceso clínico como la historia clínica electrónica y física (de los ingresos previos y del ingreso por el episodio de EI). Se complementó

la información microbiológica con los registros del laboratorio del hospital. Se utilizó para la recogida de datos el protocolo de estudio del Grupo de Apoyo al manejo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (GAME-SEICAV) (**Anexo 1**).

Se estudiaron las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con EI incluyendo entre las variables a estudio las siguientes:

a) Datos demográficos (edad, sexo, año de nacimiento).

b) Comorbilidades:

a. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): historia de asma, enfisema o bronquitis crónica recogida en la historia clínica.

b. Historia de cardiopatía isquémica.

c. Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC): determinando la presencia de historia previa de ICC, cuantificación mediante ecocardiografía de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$, hallazgos en radiografía de tórax en el ingreso de datos de congestión pulmonar.

Se clasificó según NYHA en:

i. Clase I = síntomas de insuficiencia cardiaca, pero sin limitaciones de la actividad física.

ii. Clase II = síntomas de insuficiencia cardiaca con ligera limitación de la actividad física, pero confortable en reposo.

iii. Clase III = marcada limitación de la actividad física, pero confortable en reposo.

iv. Clase IV = incapacidad para realizar cualquier actividad física sin dificultad respiratoria.

d. Enfermedad vascular periférica: historia previa de claudicación o revascularización arterial de algún miembro inferior o superior.

e. Enfermedad cerebrovascular: historia de accidente cerebrovascular (ACV), ataque isquémico transitorio, infarto cerebral con escasa/sin secuelas.

f. Dispositivo endocavitario: marcapasos o desfibrilador implantable para cardioversión.

- g. Diabetes mellitus: historia previa de diabetes (glucemia >110 mg/dL, en tratamiento antidiabético oral y/o insulín dependiente), con o sin presencia de daño orgánico terminal como historia de diabetes con retinopatía, nefropatía o neuropatía.
- h. Neoplasias: antecedentes o datos de cualquier neoplasia curada o activa.
- i. Insuficiencia renal: definida como: valor de creatinina superior a 1,4 mg/dL y clasificada en:
- i. Leve: valor de creatinina superior a 1,4 mg/dL e inferior a 2,5 mg/dL.
 - ii. Moderada o grave: valor de creatinina superior a 2,5 mg/dL ó diuresis inferior a 500 ml/24 h.
- j. Enfermedad renal moderada o grave: historia de fallo renal crónico que precisa de diálisis o trasplante renal.
- k. Historia de úlcera péptica.
- l. Enfermedad hepática: utilizando la clasificación de Child-pugh (**Tabla 2**).
- i. leve: historia de hepatitis crónica o cirrosis sin hipertensión portal.
 - ii. moderada/grave: historia de cirrosis portal con hipertensión portal y/o sangrado por varices.

Tabla 2: Clasificación de Child-pugh:

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	</=2	2-3	>3
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	>3
Tiempo de protrombina *Segundos sobre el control *INR	1-3 <1.8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

**Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con una supervivencia del paciente al año y a los 2 años.

- m. Enfermedad del tejido conectivo: historia de lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide.
- n. Enfermedad neurológica no cerebrovascular:
 - i. Parálisis: historia de hemiplejia, paraplejia o cuadriplejía.
 - ii. Demencia: pérdida de funciones cognitivas que afecta a las actividades funcionales del paciente de forma intensa y mantenida como para interferir en su vida social o laboral.
- o. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): historia definitiva de SIDA y datos del estado inmunológico: cifra de CD4, última carga viral, y tratamiento activo o no con terapia antiretroviral (TAR).
- p. Adicción a drogas de uso parenteral: historia de uso de sustancias ilegales como la heroína, cocaína.
- q. Historia de EI previa: si el paciente había sido diagnosticado de endocarditis infecciosa antes de este episodio.
- r. Enfermedad cardíaca congénita: que incluyen: defecto ventricular septal (DVS), defecto atrial septal (DAS), estenosis subaórtica idiopática/cardiomiopatía hipertrófica (ESI/CMH), Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (CMHO), válvula aórtica bicúspide.
- s. Valvulopatía de base: factor de riesgo para EI:
 - i. Valvulopatía reumática: definida como un aumento de ecogenicidad de los bordes de los velos con fusión comisural y movilidad restringida 2º a proceso inflamatorio por enfermedad autoinmune sistémica.
 - ii. Calcificada: aumento de ecogenicidad de los velos, predominante en la base, sin evidencia de fusión comisural y en caso de válvula Aórtica, no ser bicúspide.
 - iii. Prolapso valvular: marcado desplazamiento de los velos en el movimiento de cierre, con el punto de coaptación más allá del plano valvular

c) Estatus valvular previo al episodio:

- a. Válvula natural: no reparada o en estado natural.
- b. Reparación valvular:
 - i. Sin prótesis: reparación quirúrgica de una válvula natural.
 - ii. Con prótesis: la reparación quirúrgica de una válvula natural en la que se ha colocado un anillo valvular por regurgitación.
- c. Reemplazamiento mecánico: válvulas construidas de materiales duraderos, tales como dacron, titanio, y carbón pirolítico.
- d. Reemplazamiento bioprotésico: válvulas de xenoinjertos porcinos y bovinos.
- e. Reemplazamiento con homoinjerto: tejido o válvulas procedentes de cadáver que se utilizan en el reemplazamiento.
- f. Reemplazamiento con autoinjerto: se utiliza en el reemplazamiento tejido/válvula del propio paciente (por ejemplo procedimiento de Ross). Suele requerir una segunda válvula protésica en un segundo lugar ya que una es válvula trasplantada de una posición a otra en la misma persona.

Se clasificó a los pacientes según la comorbilidad y pronóstico de su enfermedad de base mediante el **índice Charlson simple y ajustado por edad**¹⁸⁹ (**tabla 3**), estableciendo una puntuación de 1 a 6 en función de las comorbilidades que presenten los pacientes asociadas a mortalidad. Dentro de las variables se incluye:

- +1 punto: el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad cerebrovascular, la demencia, la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad del tejido conectivo, la hepatopatía leve y la diabetes mellitus;
- +2 puntos: hemiplejía, enfermedad renal moderada/grave, diabetes con daño tisular, tumor maligno o leucemia-linfoma;
- +3 puntos: hepatopatía moderada-grave;
- + 6 puntos: tumor sólido metastásico o el SIDA.

En función de la puntuación final, se clasificaron en:

- Ausencia de comorbilidad cuando el índice de Charlson es de 0-1 puntos.
- Comorbilidad baja si es de 2 puntos.
- Comorbilidad alta cuando es ≥ 3 .

Tabla 3: Índice de Charlson:

Charlson - Índice de Comorbilidad		
Score	Edad	Comorbilidad
0	<40	
1	41-50	Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad de tejido conectivo, úlcera, enfermedad hepática leve, diabetes no complicada.
2	51-60	Hemiplejía, enfermedad renal crónica severa, diabetes con enfermedad órgano diana, tumor sólido no metastásico, leucemia, linfoma maligno.
3	61-70	Enfermedad hepática moderada o severa
4	71-80	
6		Tumor metastásico, IDA (no solo VIH positivo).

Se consideraron como **factores predisponentes de EI:**

1. Factores no modificables: edad y sexo, si el paciente se encontraba sometido a diálisis, o era portador de derivaciones de líquido cefalorraquídeo, dispositivo de electroestimulación cardiaca, prótesis valvulares o vasculares, o bien si era un paciente trasplantado.
2. Factores modificables: hábito tabáquico, lugar de residencia (asilo de ancianos, centro de cuidados medios, centro de atención especializada, centros penitenciarios, domicilio familiar).
3. Antecedentes Personales (comentados previamente y presentes en el **Anexo 1**).
4. Tratamientos, procedimientos o intervenciones a las que fue sometido: vía central, cirugía, hemodiálisis, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva y traqueotomía.
5. Tratamiento antibiótico del proceso de EI correcto o no de acuerdo con las guías vigentes.^{6,65,128}

Se recogieron los parámetros de laboratorio habituales que se estudian en este tipo de procesos clínicos, tales como: VSG y la presencia de factor reumatoide elevado (ver **Anexo 1**).

Se determinó para cada paciente con EI, el servicio clínico o quirúrgico de ingreso, el tipo de bacteriemia que dió origen a la EI (comunitaria, asociada a cuidados sanitarios, nosocomial) y las complicaciones clínicas durante el proceso (shock, distrés respiratorio, necesidad de cirugía, y si precisó hemodiálisis y/o soporte ventilatorio). Se consideró shock a la necesidad de resucitación hemodinámica con el uso de drogas vasoactivas e ingreso en UCI.

Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta que se consiguió la curación (hemocultivos negativos, ausencia de lesiones en Ecocardiografía transesofágica sugestivas de endocarditis o por otros medios como PET-TAC o Gammagrafía con leucocitos marcados) y/o desaparición de los síntomas y signos de infección ó hasta su fallecimiento. Aquellos pacientes que fueron trasladados a centros de cuidados medios y de los que no se pudo conocer el desenlace final fueron clasificados como “desenlace desconocido”. Los pacientes que se trasladaron a HCUV. Arrixaca fueron también revisados hasta la curación o fallecimiento.

4.5.1. Estudio de la Endocarditis Infecciosa:

Para el diagnóstico de EI se siguieron las recomendaciones de las guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), de las Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), en su última edición.⁶ Los episodios de EI por un mismo microorganismo en un paciente tras finalización de un ciclo de tratamiento antibiótico correcto, con estudios de imagen sin evidencia de enfermedad (Ecocardiografía transesofágica, PET-TAC, Gammagrafía con leucocitos marcado) y hemocultivos de control negativos, se consideraron como casos independientes.

Se clasificaron las EI como definitivas, posible o no probables siguiendo los criterios modificables de Duke⁶ que se basan en criterios clínicos, microbiológicos y patológicos clásicos, más los de imagen.

1. Endocarditis Definitiva.

a. Criterios patológicos:

- Presencia de Microorganismos demostrados mediante cultivo e histología en la vegetación, o bien en una vegetación que ha sido embolizada o en un absceso intracardiaco.
- Lesión histopatológica: demostración de la inflamación endocárdica activa mediante análisis histológico de una vegetación o absceso intracardiaco.

b. Criterios Clínicos: se requieren 2 criterios mayores, o 1 mayor y 3 menores, o 5 menores.

2. Endocarditis posible: Cuando existen algunos criterios de EI definitiva y no se puede descartar el diagnóstico definitivamente.

3. No endocarditis definitivamente:

- Cuando no existe un diagnóstico alternativo de seguridad.
- Cuando una supuesta EI se cura con tratamiento antibiótico con una duración de 4 o menos días.
- Cuando no existe una evidencia de EI en la cirugía o en la autopsia, tras un tratamiento antibiótico de 4 o menos días.

En cuanto a la definición de los criterios clínicos según la clasificación de Duke se considerarán:

1. Criterios Mayores:

a. Positividad de los hemocultivos:

- Aislamiento de microorganismos típicos de EI en dos hemocultivos separados, *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, bacterias del grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad o enterococo en ausencia de foco primario de bacteriemia.
- Persistencia de hemocultivos positivos definidos como el aislamiento de un microorganismo compatible con EI de hemocultivos obtenidos con 12 o más horas de diferencia, o bien, en 3 o más hemocultivos separados al menos por una hora en su obtención.

- b. Evidencia de afectación endocárdica: datos ecocardiográficos compatibles con EI:
 - Existencia de una masa oscilante intracardiaca en las valvas, o en las estructuras de soporte valvular, o en el trayecto de jets de regurgitación, o en el material protésico en ausencia de explicaciones anatómicas alternativas.
 - Existencia de un absceso.
 - Existencia de una nueva dehiscencia parcial de una prótesis valvular o de una nueva insuficiencia valvular.

2. Criterios Menores:

- a. Cardiopatía predisponente o drogadicción intravenosa.
- b. Fiebre superior a 37.9°C.
- c. Fenómenos vasculares como embolismos arteriales, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragias intracraneales, hemorragias conjuntivales, manchas de Janeway.
- d. Fenómenos inmunológicos como glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth o factor reumatoide positivo.
- e. Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos sin constituir un criterio mayor (se excluyen los hemocultivos aislados positivos para estafilococos coagulasa negativa y otros organismos que no son causa de EI), o evidencia serológica de infección activa por un microorganismo causante de EI.
- f. Hallazgos ecocardiográficos consistentes en EI pero sin constituir un criterio mayor.

La sistemática para la extracción de los hemocultivos se ha realizado según el protocolo hospitalario indicado por el Servicio de Microbiología del HGURM. Los focos de origen de la bacteriemia que motivó el desarrollo de la EI, se definieron en base a los criterios del "Control Diseases Center" de Atlanta tras el examen físico, análisis de historia clínica, cultivos microbiológicos y técnicas de imagen. Cuando no

se puede demostrar la infección focal la infección se definirá como foco desconocido o primario.

4.5.2. Criterios Microbiológicos, clínicos y ecocardiográficos:

a) Estudio Microbiológico: se estudió y recogieron los datos correspondientes

a:

- Número total de hemocultivos extraídos: considerándose que una punción intravenosa se corresponde con un cultivo (y una pareja de hemocultivos).
- Número de hemocultivos positivos, identificación de los microorganismos aislados y antibiograma con las sensibilidades a antibióticos determinados mediante método E-test o dilución.
- En aquellos aislamientos de *Enterococcus* spp., se recogieron datos de presencia o no de alta resistencia a gentamicina y/o estreptomicina.
- Infección polimicrobiana.
- Bacteriemia persistente: definida como la persistencia de hemocultivos positivos más de una semana a pesar de tratamiento antibiótico correcto.
- Criterios mayores microbiológicos de Duke modificados ya comentados previamente (**tabla 1**) (hemocultivos y serología).

b) Lugar de adquisición:

- El adquirida en la comunidad: El presente en el momento del ingreso (o < 48 horas desde el ingreso) si el paciente no cumplía los criterios de endocarditis no hospitalaria, relacionada con el sistema sanitario.
- El hospitalaria: de “*novo*” en un paciente ingresado > 48 horas.
- El relacionada con el Sistema de Salud: cuando la adquisición de la EI se relaciona con:
 - Administración de tratamiento intravenoso domiciliario, curas de herida quirúrgica u otros cuidados que precisen de manejo por enfermería.
 - Visita hospitalaria, hemodiálisis o tratamiento quimioterápico intravenoso en los 30 días previos a la bacteriemia.

- Hospitalización durante 2 o más días en los 90 días previos a la bacteriemia.
- Residente en residencia o centro de cuidados medios.
- Desconocido: sin documentación suficiente para establecer el lugar de adquisición de la EI.

c) Estudio ecocardiográfico: se recogieron los datos en referencia a los hallazgos encontrados tras la realización de ecocardiografía transtorácica (ETT) o transesofágica (ETE) (las dos técnicas se realizaban en nuestro centro en todos los casos puesto que dispone de un servicio de cardiología), describiendo la presencia y localización de vegetaciones y signos de complicaciones intracardiacas; definiéndose:

- Vegetación: se denomina “definitiva” en el caso de la presencia de una masa ecogénica de forma irregular, adherida y claramente diferenciada de estructuras cardiacas, incluyendo válvulas, miocardio y dispositivos intracardiacos.; y “posible” cuando se detecte una masa que no cumpla las características previamente comentadas.
- Absceso: engrosamiento o masa miocárdica o en la región perianular con un aspecto heterogéneo o hipoecoico apoyando su diagnóstico en la presencia de flujo entre el engrosamiento en la imagen de Doppler-color.
- Dehiscencia: movimiento oscilante de una prótesis valvular con una amplitud superior a 15 grados en al menos una dirección.
- Fístula: comunicación no anatómica entre dos cámaras distintas, como por ejemplo entre aorta y aurícula.
- Perforación valvular: presencia de un flujo a través de una estructura valvular que no corresponde al orificio anatómico.
- FEVI deprimida: cuando sea menor de 40% estimada mediante método de Simpson o visual.

d) Estudio clínico: se recogieron datos sobre **marcadores de endocarditis** durante el episodio, tales como: fiebre, la aparición de un nuevo soplo o

empeoramiento del previo, embolismos, esplenomegalia, glomerulonefritis y fenómenos vasculares, definidos como:

- Nódulos de Osler: definidos como áreas sobrelevadas y edematosas, dolorosas, habitualmente con un centro blanco.
- Manchas de Roth: hemorragias retinianas redondas, ovaladas o con forma de llama en la retina.
- Hemorragias conjuntivales.
- Lesiones de Janeway: presentes en palmas y plantas, definidas como hemorragias de pequeño tamaño y nodulares.
- Hemorragias en astilla: de color rojo cereza, presentes en las uñas, en dirección del crecimiento de esta, y consecuencia de micro coágulos con daño de los capilares subungueales.

Y además, la presencia de **complicaciones**, definidas como:

- Fallo cardiaco de novo o empeoramiento del previo.
- Infarto de miocardio, angina inestable, con necesidad de uso de nitratos iv.
- Aneurisma micótico: secundario al crecimiento dentro de la pared vascular de microorganismos por el impacto de émbolos sépticos.
- ICTUS: déficit neurológico de etiología vascular durante >24 horas, o transitorio si dura menos de 24 horas, pudiendo ser secundario a: embolia sin hemorragia, embolia con hemorragia o hemorragia intracraneal.
- Embolismos: sintomáticos y silentes (evaluados por TAC).
- Nueva anomalía de conducción: tales como: bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, fibrilación o flutter auricular, y bloqueo cardiaco de primer, segundo, y tercer grado.
- Insuficiencia renal de novo, o empeoramiento de la previa: se define como el empeoramiento de la cifra de creatinina basal o aclaramiento del 25%.
- Sepsis (asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión que se traduce al menos por: acidosis láctica, oliguria, trastornos de la conciencia) vs shock séptico (hipotensión inducida por sepsis que

persiste a pesar de la reposición adecuada de fluidos y que se presenta con hipoperfusión y disfunción de órganos.)

- Parada cardiorrespiratoria con realización de reanimación cardiopulmonar (RCP). Uso de Ventilación mecánica o aporte de aminos, durante cirugía o por distrés respiratorio y shock séptico. Uso de balón intraórtico o dispositivo de asistencia ventricular.
- Empeoramiento de la hepatopatía previa, valorada mediante las escalas de Child-PUGH.

4.5.3. Evaluación del tratamiento:

- **Tratamiento médico:** con respecto al tratamiento empleado y los datos recogidos:
 - Se consideró tratamiento empírico al administrado al inicio de los síntomas, antes de disponer de los resultados de los hemocultivos.
 - Se consideró tratamiento dirigido cuando el tratamiento antibiótico empírico era modificado según el resultado del antibiograma.
 - Se consideró que el tratamiento empírico y dirigido fueron adecuados, cuando se utilizaba un antibiótico (a dosis e intervalos correctos) al que el microorganismo era sensible *in vitro*, y cuya indicación era correcta en términos de farmacocinética y farmacodinámica para la endocarditis infecciosa y en relación con el foco de infección que dió origen a la bacteriemia que motivo el desarrollo de la EI. También se consideraron como adecuados aquellos tratamientos ajustados a las guías terapéuticas correspondientes a los casos de EI con hemocultivos y serología negativa. En caso contrario, el tratamiento fue definido como inadecuado ó incorrecto. También se incluyó en el grupo de “fracaso” a aquellos pacientes que a pesar de recibir un tratamiento antibiótico empírico o dirigido adecuado en términos de farmacocinética o farmacodinámica y a las dosis adecuadas para la EI y el microorganismo causal presentaron un fracaso terapéutico.
 - Se consideró que la **duración** de un tratamiento antibiótico era inadecuada cuando se mantenía menos tiempo del considerado como oportuno por las guías clínicas publicadas por las distintas sociedades

científicas (SEIMC, FESEMI y SEC)^{6,65,128}, en función de la gravedad del proceso clínico, del microorganismo causal de la infección y la capacidad de alcanzar concentraciones mínimas inhibitorias óptimas tanto en sangre como en el foco de infección.

- **Tratamiento quirúrgico:** se estudió el número de casos que precisaron consulta con cirugía cardiovascular, los motivos de indicación quirúrgica, si se aceptó o se rechazó la cirugía y las complicaciones posteriores. Se determinaron como motivos de indicación quirúrgica los siguientes:^{6,65}
 - Signos de ICC.
 - Embolias sistémicas de repetición a pesar de tratamiento antibiótico adecuado.
 - Endocarditis protésica precoz o tardía.
 - Presencia de signos de invasión miocárdica (bloqueo A-V, imagen de absceso perivalvular, fístula aortocavitaria).
 - Persistencia de cuadro séptico, definido como persistencia de hemocultivos positivos durante más de una semana pese a tratamiento antibiótico correcto.
 - Infección por microorganismos agresivos tales como: *S. aureus*, hongos filamentosos, levaduras, *Pseudomonas spp.*, enterobacterias, *S. agalactiae*.
 - Recidiva de la endocarditis: reaparición de hemocultivos positivos para el microorganismo en los primeros tres meses de haber finalizado el tratamiento.

Respecto a la cirugía practicada, se recogieron datos en referencia a: tipo de cirugía valvular realizada (reparación o reemplazo por prótesis mecánica, biológica, homoinjerto o autóloga) o cirugía no valvular (retirada de cable de marcapasos o desfibrilador).

- Se define **la recurrencia** como la recidiva o la reinfección, entendiendo por recidiva al episodio repetido de EI de igual etiología y dentro de los primeros

3 meses, y por reinfección en el caso de aislamiento de un microorganismo diferente al caso previo y pasados los 3 primeros meses.

- Se define como **fracaso** aquellos casos en los que no se evidencia mejoría clínica, ecocardiográfica, y con bacteriemia persistente, a pesar de tratamiento dirigido.
- Se define **tiempo de demora de indicación quirúrgica** como el tiempo (en días) desde que se establece el diagnóstico de EI y se indica la necesidad de indicación quirúrgica.
- Se define el **tiempo de demora quirúrgica** como el tiempo (en días) desde que se establece la indicación quirúrgica por parte de CCV hasta que se realiza la cirugía.

Para valorar el **riesgo de mortalidad** tras la cirugía, se utilizaron las escalas: *Euroscore* y *Log Euroscore* (**tabla 4**) (año 2011, *Euroscore II*),¹⁸⁹⁻¹⁹⁴ caracterizadas por la valoración de:

- Factores del paciente: edad, sexo, enfermedad pulmonar crónica, arteriopatía extracardiaca (una o más de las siguientes: claudicación de miembros inferiores; oclusión carotídea o estenosis > 50 %; cirugía vascular previa o prevista sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias periféricas); disfunción neurológica (daño neurológico que afecte severamente a la deambulación o a la actividad cotidiana); cirugía cardíaca previa que haya requerido apertura del pericardio, creatinina > 200 µmol/l, presencia de endocarditis activa (el paciente está con tratamiento antibiótico por endocarditis en el momento de la cirugía).
- Situación preoperatoria crítica: vendrá definida por 1 o más de las siguientes factores: taquicardia ventricular/fibrilación ventricular o muerte súbita recuperada, masaje cardíaco preoperatorio, ventilación mecánica previa a la anestesia, uso de inotrópicos preoperatorios, necesidad de balón de contrapulsación preoperatorio, o fracaso renal agudo preoperatorio (oliguria/anuria < 10 mL/h).
- Factores cardíacos: angina inestable (angina de reposo que requiere nitratos intravenosos hasta la llegada a quirófano), fracción de

eyección de ventrículo izquierdo; I.A.M. reciente (infarto de miocardio previo en los últimos 90 días), presión sistólica pulmonar > 60 mmHg.

- **Factores operatorios:** realización de cirugía de emergencia, cirugía distinta a coronaria aislada, cirugía sobre la aorta torácica o rotura septal post-infarto.
- Se consideran pacientes de **bajo riesgo**, aquellos con puntuación entre 0-2, y la mortalidad esperada en ellos es <2 %; de **riesgo intermedio**, entre 3-5 puntos, con una mortalidad esperada <5 %; y de **alto riesgo** con ≥6 puntos y una mortalidad esperada >10 %.

*Tabla 4: Escala Euroscore:

Variables	Puntuación
Variables Extra-cardíacas	
Edad (por cada periodo de 5 años, total o parcial, por encima de 60)	1
Sexo femenino	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Arteriopatía extracardíaca	2
Disfunción neurológica	2
Cirugía cardíaca previa	3
Creatinina sérica >200mmol/l	2
Endocarditis activa	3
Estado preoperatorio crítico	3
Variables cardíacas	
Angina inestable con nitratos iv.	2
Fracción de Eyección 30-50%	1
<30%	3
Infarto reciente (menos de 90 días)	2
Presión arterial sistólica pulmonar >60mmHg	2
Variables operatorias	
Emergencia	2
Cualquier operación distinta de cirugía coronaria aislada	2
Cirugía de aorta torácica	3
Rotura septal postinfarto	4

Con respecto al **momento de la intervención**, se recogieron los siguientes datos:

- Presencia de vegetaciones, número de muestras que se envían a histología, y/o a microbiología para realización de cultivos valvulares.
 - Tipo de intervención: retirada de implante y/o reemplazo valvular por prótesis.
 - Complicaciones postquirúrgicas: fracaso hemodinámico, sangrado y necesidad de re-intervención, sepsis relacionada con catéter, bloqueo cardíaco que precisó implante de marcapasos, ictus.
-
- **Estudio de la diseminación de la enfermedad**: presencia de abscesos viscerales, artritis séptica y osteomielitis; así como de la situación final tras el episodio de EI (curado, *éxitus vitae* y presencia de secuelas). En el caso de la evaluación de la mortalidad, se realizó seguimiento hasta el alta hospitalaria y al año de la misma.
 - **Tiempo de cirugía**: se define como emergente a aquella que se realiza en las primeras 24 horas, urgente a la realizada entre las 24 y 72 horas, y demorada a la realizada después de las primeras 72 horas.
 - **Derivación a centro de referencia**: las características de los pacientes que precisan derivación a otro centro de referencia, en este caso al H. C. U. Virgen de la Arrixaca (HUVA), son las mismas que las descritas en los pacientes que finalmente recibieron cirugía, puesto que fueron estos únicamente los que se trasladaron al hospital de referencia.

4.6. Análisis de los factores pronósticos asociados a mortalidad de las EI.

Para el análisis de la asociación de los factores de riesgo con la mortalidad por EI, se sometieron las variables epidemiológicas y clínicas de los pacientes con EI que fallecieron y de los que sobrevivieron a un análisis bivariante. Aquellos factores de riesgo que se asociaban de manera significativa ($p < 0.05$) y los que sin serlo se consideraron desde el punto de vista clínico relevantes para la mortalidad, se sometieron a un análisis multivariante (regresión logística).

4.7. Análisis estadístico.

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS18. Para el análisis descriptivo las variables cuantitativas se han expresado como media/mediana (desviación estándar, rango) y las variables cualitativas como porcentajes. La relación o asociación entre pares de variables cualitativas se ha efectuado mediante el análisis de tablas de contingencia con el test de χ^2 de Pearson, completado con un análisis de residuos para determinar el sentido de la dependencia con el test exacto de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas se compararon las medias con el test de t de Student. Se consideró significativa la diferencia cuando $p < 0.05$ y los IC se establecieron en 95%. El análisis multivariante de los factores pronósticos se realizó mediante regresión logística no condicionada, considerando el fallecimiento del paciente como variable dependiente, y como variable independiente aquellas que tuvieron significación estadística en el análisis bivariante o consideradas importantes desde el punto de vista clínico.

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

RESULTADOS

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

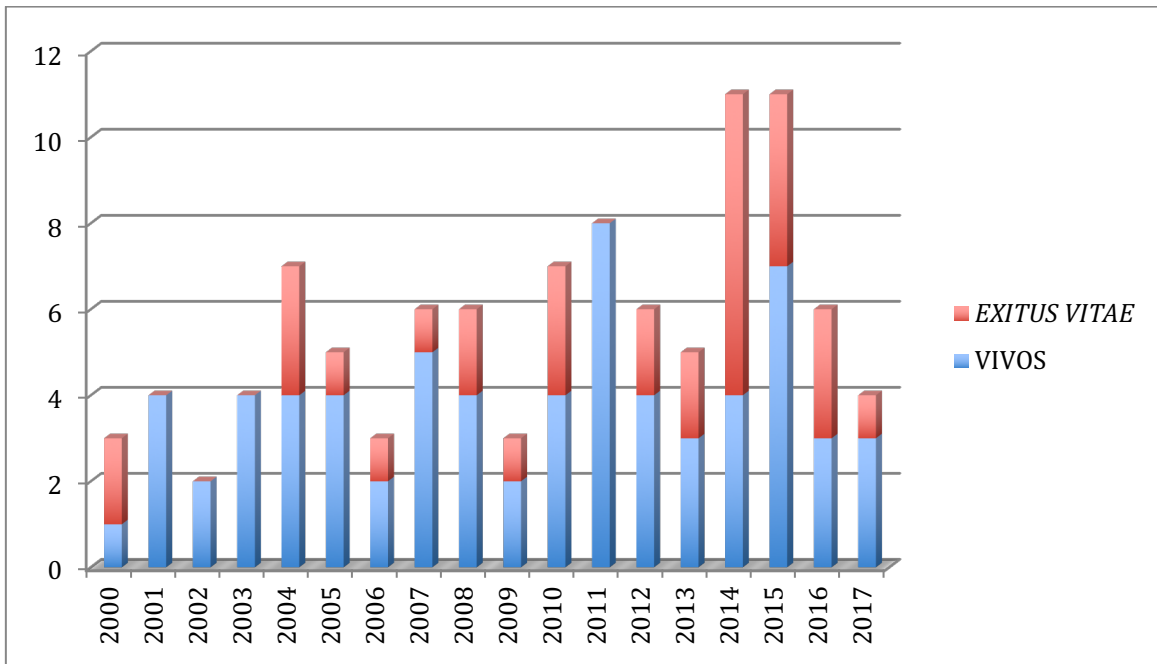
5.- RESULTADOS:

Previo al análisis de frecuencias, se realiza un análisis para verificar la normalidad o no de cada variable continua, para ello, se realiza una representación gráfica de cada variable continua (mediante un histograma) y la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov. Así se establecen como variables continuas con distribución normal: número total de hemocultivos extraídos, tamaño de la vegetación y duración total del tratamiento por lo que se describen a través de la media y la desviación estándar (DS); las variables continuas sin distribución normal son: edad, creatinina previa, índice de Charlson simple/ajustado a edad, PCR y VSG pico durante el ingreso, número de motivos de cirugía y de no cirugía, días de tratamiento ambulatorio, número de criterios de Duke, número de hemocultivos positivos, número de días con fiebre/leucocitos >10.000/l, tratamiento efectivo, tiempo de demora diagnóstica y quirúrgica, y estancia hospitalaria: variables que por consiguiente se describen mediante la mediana y el recorrido intercuartílico (RIQ).

5.1.- Características epidemiológicas de la cohorte.

Se revisaron en el periodo de estudio un total de 125 historias clínicas, de las cuales finalmente fueron incluidas 101, por cumplir criterios de EI definitiva o posible según criterios de Duke modificados, todos ellos de edad >11 años. Durante el estudio ha habido en el HGURM un total de 176.369 pacientes ingresados, siendo excluidos los pacientes en edad pediátrica. La prevalencia de EI entre estos pacientes ingresados es del 0,057%, con una incidencia de 0,003% por año. En la **Figura 3**, se recoge la distribución por años así como la mortalidad asociada a EI.

Figura 3. Casos nuevos por año y mortalidad asociada de EI.



La distribución de la cohorte por sexos fue de 69 hombres (68,3%) y 32 mujeres (31,7%), con una mediana de edad de 64,5 años (rango 16-88)(**Tabla 1-Figura 4**). En referente a la situación final, el 34% falleció, mientras que el 66% se consideró como curado, y el 65,3% presentó alguna complicación durante el ingreso. (**Figura 5**)

Figura 4. Distribución por sexo.

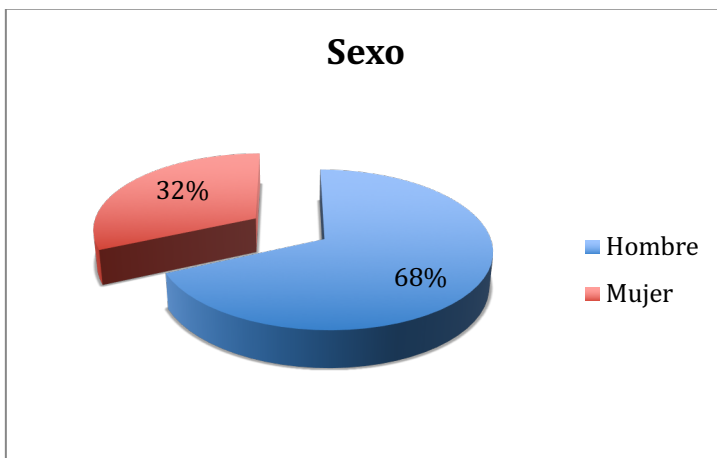


Tabla 1: Características epidemiológicas de los pacientes con Endocarditis Infecciosa.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
EDAD (mediana +/- RIQ; rango)	64,5+/- 16 (16-88)
SEXO	
Hombre	69 (68,3)
Mujer	32 (31,7)
SITUACIÓN FINAL	
Curado	66 (65,3)
Éxito vitae	35 (34,7)
COMPLICACIONES	66 (65,3)
PRESENCIA DE SECUELAS*	
SI	12 (18)
• Leves	1 (1)
• Moderadas	11 (16)
• Graves	0 (0)
NO	54 (81)
PROCEDENCIA DE OTRO CENTRO	0 (0)

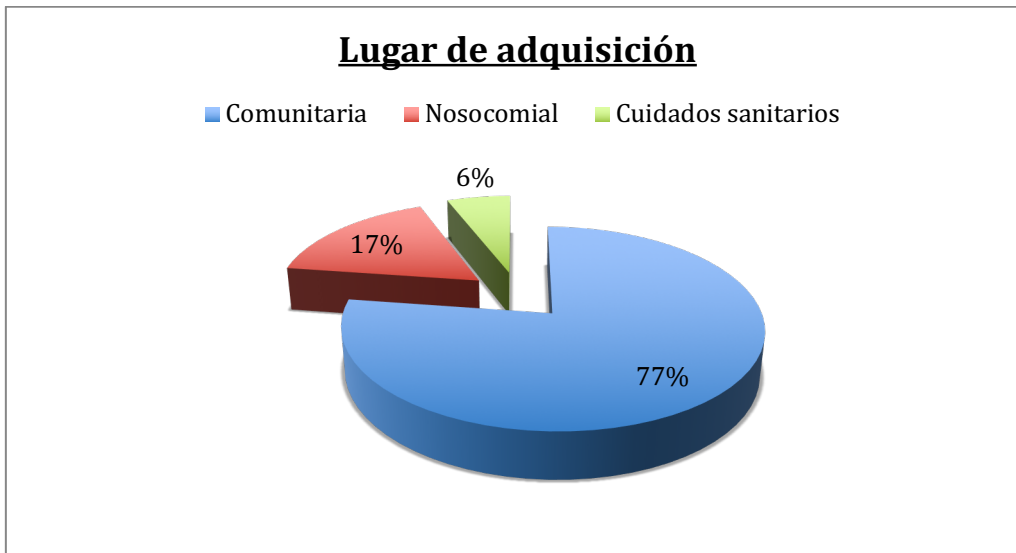
*N=66, el total de los vivos. No se analizan las secuelas en los fallecidos.

Figura 5. Situación final.



En cuanto a la distribución de pacientes con respecto al lugar de adquisición de la endocarditis: fue comunitaria en 78 casos (77%), nosocomial en 17 (16,8%), relacionado con los cuidados sanitarios en 6 casos (5,9%, de los cuales 4 casos (4%) eran pacientes en hemodiálisis), y 4 casos (3,9%) eran ADVP. (**Figura 6**)

Figura 6. Lugar adquisición de endocarditis infecciosa



Según los criterios de Duke modificados en 89 casos (88%) presentaban EI definida y 12 (12%) EI posible. En 83 casos (82%) de las EI afectaba a una válvula nativa y en 15 casos (14%) a una válvula protésica. En cuanto a la válvula afectada, por orden de frecuencia, en 47 casos (46,5%) era EI mitral, en 41 casos (40,6%) aórtica, en 8 (7,9%) tricúspides y en 3 casos (3%) pulmonares. En 2 casos (2%) afectaba a dispositivos intracardiacos (**Tabla 2**).

Tabla 2: Tipo de Endocarditis Infecciosa.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
TIPO DE VÁLVULA AFECTADA	
• Nativa	83 (82)
• Protésica	15 (14)
• Marcapasos/DAI	2 (2)
• Mixta (marcapasos + nativa)	1 (1)
TIEMPO DESDE IMPLANTE DE PRÓTESIS/DISPOSITIVO: *	
• <6 meses	3 (16,6)
• 6-12 meses	1 (5,5)
• >12 meses	14 (77,7)
LOCALIZACIÓN **	
• Mitral	47 (46,5)
• Aórtica	41 (40,5)
• Tricúspide	8 (7,9)
• Pulmonar	3 (3)
• Multivalvular	8 (8)
▪ Mitro-aórtica	5 (5)
▪ Aórto-tricuspídea	2 (2)
▪ Aórto-pulmonar	0 (0)
▪ Mitro-tricuspídea	0 (0)
▪ Mitro-aórto-pulmonar	1 (1)
• Cable marcapasos/DAI	2 (2)
CASO NUEVO	99 (98)
RECIDIVA	2 (2)
CLASIFICACIÓN DUKE	
• El definida	89 (88)
• El posible	12 (12)

*El cálculo se hace sobre el total de casos (n=18) de EI sobre válvula protésica ó implante.

** 8 pacientes tenían afectación simultánea de varias estructuras cardíacas.

Entre las comorbilidades mas frecuentes que presentaban los pacientes se encontraban los factores de riesgo vascular como hipertensión arterial (n=60; 54,9%), dislipemia (n=48; 47,5%) y la *diabetes mellitus* (n=30; 29,7%), seguidos de la patología cardiaca (en 36 pacientes (35,6%) presentaba algún tipo de valvulopatía predisponente; en 30 pacientes (29,7%) tenían insuficiencia cardíaca crónica, en su mayoría en clase funcional NYHA II (22; 21,8%) o NYHA III (6; 5,9%), en 25 casos (24,8%) presentaba enfermedad coronaria evaluada antes o durante el episodio y en 20 pacientes (19,8%) fibrilación auricular o flutter). (Tabla 3)

Al hablar de las patologías que condicionan una deficiencia del sistema inmune: 15 pacientes (14,8%) tenían algún tipo de neoplasia (la mayoría sólida, n=11; 10,8%); 15 pacientes (14,9%) padecían insuficiencia renal leve y 15 (14,9%) insuficiencia renal moderada o grave, encontrándose en programa de hemodiálisis 11 pacientes (73% de éstos); 4 pacientes (4%) padecían infección por VIH; sólo hubo un paciente (0,9%) receptor de trasplante; 3 pacientes (2,9%) presentaban conectivopatía; y en el conjunto de la serie en 4 pacientes (3,9%) precisaban algún tipo de fármaco inmunosupresor por razones distintas a las enumeradas. (**Tabla 3**)

En cuanto a la patología de base, los pacientes presentaban un índice de comorbilidad de Charlson menor de 3 puntos en 69 pacientes (68,3%) y mayor o igual a 3 en 32 (31,6%), con un índice de Charlson ajustado por edad menor de 6 puntos en 24 pacientes (23,7%) y mayor o igual a 6 en 77 pacientes (76,2%) (**Tabla 3**). La mediana del índice Charlson simple era de 1 (RIQ 16) y el ajustado por edad era de 4 (RIQ de 3).

Tabla 3: Comorbilidades de los pacientes con EI.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
FUMADOR	
No	93 (92)
• Ex fumadores	51 (50)
• Nunca	42 (41,6)
Si	8 (8)
EPOC	
SI	22 (22)
• Grado GOLD leve	7 (6,9)
• Grado GOLD moderado	11 (10,8)
• Grado GOLD grave	4 (3,9)
Otra enfermedad pulmonar	5 (4,9)
ENFERMEDAD CORONARIA	
SI	25 (24,8)
- Nº vasos	
- 1	8 (7,9)
- 2	11 (10,9)
- 3	6 (5,9)
- Estenosis principal izquierda	23 (22,8)

Continuación Tabla 3: Comorbilidades de los pacientes con EI

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
FIBRILACIÓN AURICULAR/FLUTTER	20 (19,8)
DISPOSITIVO ENDOCAVITARIO	8 (7,9)
INSUFICIENCIA CARDIACA	30 (29,7)
• NYHA I	2 (2)
• NYHA II	22 (21,8)
• NYHA III	6 (5,9)
• NYHA IV	0(0)
INFARTO AGUDO MIOCARDIO	23 (22,7)
MIOCARDIOPATÍA	4 (4)
DIABETES MELLITUS	
SI	30 (29,7)
• No complicada	22 (21,7)
• Si complicada	8 (7,9)
NO	71 (70,3)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	60 (59,4)
DISLIPEMIA	48 (47,5)
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	23 (22,8)
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	9 (8,9)
TRANSPLANTE	1 (0,9)
ENFERMEDAD AUTOINMUNE	3 (2,9)
NEOPLASIA	
SI	15 (14,8)
• Neoplasia Sólida	11 (10,8)
• Leucemia	2 (1,9)
• Patología benigna colon (pólipo)	2 (1,9)
NO	86 (85,1)
Creatinina Basal previa (mediana +/- (RIQ))	0,9 (0,5)
INSUFICIENCIA RENAL LEVE	15 (14,8)
INSUFICIENCIA RENAL MODERADA/GRAVE	15 (14,8)
• Hemodiálisis	11 (10,9)
• Diálisis peritoneal	0 (0)
ENFERMEDAD HEPÁTICA	0 (0)
ENFERMEDAD NEUROLÓGICA	2 (1,9)
VIH	4 (4)
ADVP ACTIVO	4 (4)

Continuación Tabla 3: Comorbilidades de los pacientes con EI

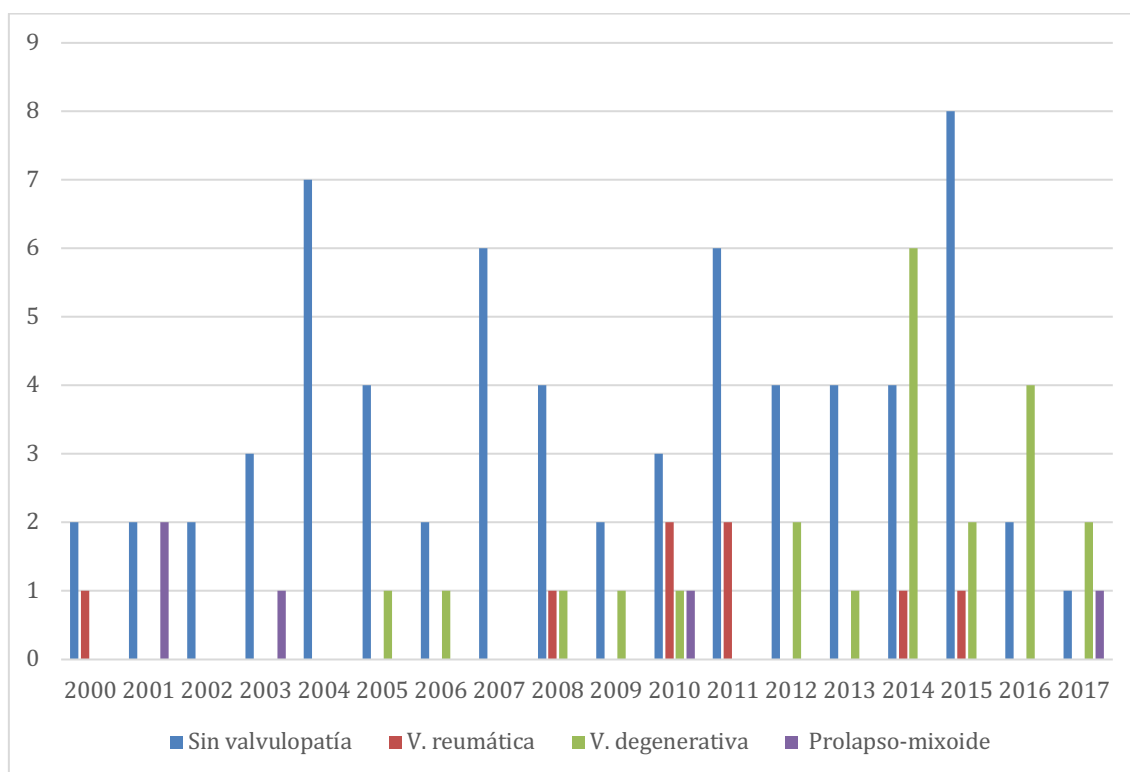
CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
ÍNDICE CHARLSON SIMPLE (mediana +/- (RIQ))	1 +/-16
<3	69 (68,3)
≥3	32 (31,6)
ÍNDICE CHARLSON AJUSTADO POR EDAD (mediana +/- (RIQ))	4 +/-3
<6	24 (23,7)
≥6	77 (76,2)

*No hubo ningún caso en el que la información fuera desconocida, el porcentaje restante corresponde a la ausencia de la comorbilidad.

• **Factores predisponentes para el desarrollo y lugar de adquisición de endocarditis infecciosa.**

En 36 pacientes (35,6%) del total de los estudiados padecían una afectación valvular previa, de los cuales en primer lugar se encontraba la valvulopatía de origen degenerativo en 21 pacientes (20,8%), seguida de valvulopatía reumática en 8 pacientes (7,9%) y mixoide en 5 pacientes (5%), presentando en 2 (1,9%) cardiopatía congénita. (Figura 7)

Figura 7: Distribución de valvulopatía previa predisponente por año de diagnóstico.



V: valvulopatía.

Los pacientes sometidos a cirugía cardiaca previa constituían el 16,8% (n=17). Como factores predisponentes para padecer una EI, en 3 pacientes (2,9%) eran portadores de un dispositivo endocavitario (marcapasos o DAI), y en 12 (11,7%) llevaban otro tipo de implante (en 1 paciente (0,9%) catéter vascular, en 11 (10,8%) catéter de hemodiálisis). (**Tabla 4**)

Tabla 4. Factores predisponentes para desarrollo de EI.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
HISTORIA PREVIA EI	4 (4)
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	2 (2)
VALVULOPATÍA DEGENERATIVA	21 (20,8)
VALVULOPATÍA PREVIA	
SI	13 (12,9)
• Reumática	8 (7,9)
• Prolapso-mixoide	5 (5)
NO	88 (87,1)
CIRUGÍA CARDÍACA PREVIA	17 (16,8)
PORTADOR DE MATERIAL PROTÉSICO	4 (4)
• Catéter intravascular	1 (0,9)
• Dispositivo cardíaco	3 (2,9)
• Prótesis articular	1 (0,9)
HEMODIÁLISIS	11 (10,8)
MANIOBRA INVASIVA (*)	20 (19,8)
ADVP **	4 (4)
Microbiología:	
<i>S. aureus</i>	3 (3,8)
<i>H. parainfluenzae</i>	1 (0,9)

*Se realiza maniobra en 20 pacientes (ver texto).

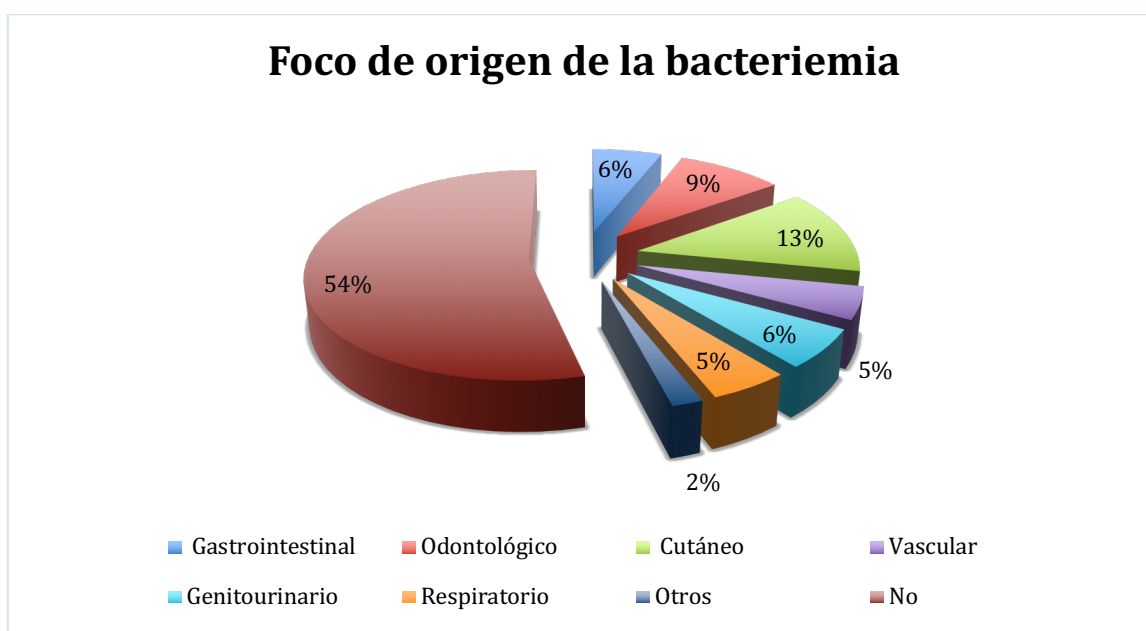
**Los casos fueron registrados en el 2000, 2001, 2002 y 2004.

En lo referente a la realización de manipulaciones previas que fueran el origen la bacteriemia se identificaron solo en 20 pacientes (19,8%): la colocación de catéteres periféricos en 4 pacientes (3,9%); catéteres centrales en 1 paciente (0,9%); catéter para hemodiálisis en 4 (3,9%); manipulaciones dentales en 5 (5%); de la vía urinaria en 3 (2,9%) (sondaje vesical en 2 pacientes (1,9%)); implante-desbridamiento de marcapasos/DAI en 3 pacientes (2,9%); trombectomía mecánica en 1 paciente (0,9%) y cirugía en el mes previo en 4 (3,9%). En las historias clínicas

no se registró la administración o no de profilaxis antibiótica previa a los procedimientos.

En cuanto a la sospecha del posible foco bacteriémico: fue determinado en 47 pacientes (46,5%), siendo el más frecuente el origen cutáneo presente en 13 (12,9%) de los pacientes, seguido de odontológico en 10 (9,9%); gastrointestinal y genitourinario en 6 pacientes (5,9%) ambos; vascular y respiratorio en 5 (4,9%) ambos; y otros en 2 (1,9%). (Figura 8).

Figura 8. Foco de origen de la bacteriemia.



5.2 Características clínicas de los pacientes con endocarditis infecciosa. Criterios de Duke menores y mayores. Complicaciones.

a) Características clínicas:

Con respecto a las características clínicas de la cohorte de pacientes, todos los pacientes (100%) consultaron por fiebre continua (n=76; 75,2%) o intermitente (n=25; 24,7%). En sólo 9 (8,9%) de los pacientes se evidenciaron fenómenos vasculares sugestivos de endocarditis durante la exploración tales como petequias (n=7; 6,9%), manchas de Janeway (n=6; 5,9%), hemorragias en astilla (n=3; 2,9%), y hemorragia conjuntival (n=2; 1,9%); sin hallazgos registrados en ninguno de ellos de nódulos de Osler y manchas de Roth. (Tabla 5)

Al hablar de clínica cardiológica, en 65 pacientes (64,3%) se describía la aparición de un soplo de *novo*, en 17 (16,8%) se presentó un empeoramiento de un soplo conocido previamente, en 23 (22,7%) presentaban anomalías de la conducción, en 4 (3,9%) presentó infarto de miocardio y hasta en 76 (75,2%) se desarrolló fallo cardiaco. (**Tabla 5**)

En referente al tiempo de demora diagnóstica desde el primer contacto médico hasta el diagnóstico de EI (definida/posible), la mediana de días era de 8 +/- RIQ de 13,5.

Tabla 5: Características clínicas.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
FIEBRE	101 (100)
• continua	76 (75,2)
• intermitente	25 (24,6)
FENÓMENOS VASCULARES	9 (8,9)
• Nódulos de Osler	0 (0)
• Hemorragia conjuntival	2 (1,9)
• Hemorragia en astilla	3 (2,9)
• Manchas de Janeway	6 (5,9)
• Manchas de Roth	0 (0)
• Petequias	7 (6,9)
EMBOLISMOS	29 (28,9)
NUEVO SOPLO	
SI	65 (64,3)
NO	36 (35,6)
EMPEORAMIENTO SOPLO PREVIO	
SI	17 (16,8)
NO	84 (83,1)
ESPLENOMEGALIA	
SI	7 (6,9)
NO	94 (93)
GLOMERULONEFRITIS	
SI	2 (1,9)
NO	99 (98,1)
PCR (mediana (mg/dl)+/- RIQ)	135 +/- 189
VSG (mediana (mmh)+/- RIQ)	57,5 +/- 39,3
Tiempo de demora diagnóstica (mediana +/- RIQ)	8 +/- 13,5

b) Complicaciones:

En lo referente a las complicaciones que se presentaron en los pacientes durante su ingreso, en 53 (52,4%) de los enfermos cumplía criterios de sepsis grave y en 47 (46,5%) presentaba datos de shock séptico. En 52 (51,4%) se desarrolló insuficiencia renal (en 2 pacientes (1,9%) por glomerulonefritis secundaria a EI).

Con respecto a los eventos embolígenos: en 19 (18,8%) de los pacientes presentaron embolias sistémicas sin ningún evento de embolia recurrente; se distribuyeron de la siguiente forma: 37 casos (36,8%) de embolia esplénica, 22 (21,1%) pulmonar, 22 (21,1%) ósea, 11 (10,5%) renales y 11 (10,5%) embolias vasculares. Se realizó una prueba de imagen para confirmar la presencia o no de embolia a pesar de ausencia de síntomas en 39 pacientes; mediante TAC en 31 (30,7%) pacientes, con resultados positivos solo en 12 (11,8%) y con ecografía en 8 pacientes (7,9%), todos con resultado negativo, en ninguno se realizó Resonancia Magnética (RM).

A nivel de sistema nervioso central en 19 pacientes (18,8%) se presentaron eventos: en 17 pacientes (16,7%) embolia (en 2 pacientes (1,9%) embolia con hemorragia asociada, sin hemorragia intracraneal y en 2 (1,9%) con datos de encefalopatía sin lesión estructural). En conjunto la mayoría de las lesiones fueron aisladas (n=12; 11,8%) y en el resto de pacientes las lesiones fueron múltiples con 2, 3 o más de 3 localizaciones.

La infección se diseminó en 12 (11,9%) de los pacientes, siendo más frecuente la diseminación como osteomielitis (n=4; 3,9%) y artritis séptica (n=4; 3,9%), seguida del foco pulmonar (n=3; 2,9%), abscesos cutáneos (n=2; 1,9%), y abscesos renales (n=2; 1,9%). Sin hallazgos en ninguno de ellos de aneurismas micóticos. Dicha diseminación de la infección fue confirmada mediante cultivo en 6 pacientes (50% del total de las diseminaciones) y por pruebas de imagen en 10 pacientes (83%).

Secundario a las complicaciones precisaron apoyo con medidas invasivas tales como aporte de drogas vasoactivas en 37 pacientes (36,6%) y ventilación mecánica en 23 (22,7%). (Tabla 6)

Tabla 6: Complicaciones clínicas:

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
FALLO CARDIACO	76 (75,2)
INFARTO MIOCARDIO	4 (3,9)
ANEURISMA MICÓTICO	0 (0)
BACTERIEMIA PERSISTENTE	15 (14,8)
EVENTO SNC	19 (18,8)
• Embolia sin hemorragia	15 (14,8)
• Embolia con hemorragia	2 (1,9)
• Hemorragia intracraneal	0 (0)
• Encefalopatía sin componente vascular	2 (1,9)
PRUEBA DE IMAGEN CRANEAL "POR PROTOCOLO"*	17 (16,8)
NÚMERO DE EVENTOS EN SNC	
1	13 (11,8)
2	2 (1,9)
3	0 (0)
>3	0 (0)
EMBOLIZACIÓN+	19 (18,8)
• Vascular	2 (1,9)
• Esplénico	7 (6,9)
• Renal	2 (1,9)
• Pulmonar	4 (3,9)
• Óseo	4 (3,9)
<u>Sin síntomas abdominales se realiza prueba de imagen</u>	
TAC**	31 (30,6)
ECOGRAFÍA	8 (7,9)
RM	0 (0)
ANOMALÍA CONDUCCIÓN DE NUEVA APARICIÓN	23 (22,7)
EMBOLIA RECURRENTE	0 (0)

Continuación Tabla 6: Complicaciones clínicas:

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
DISEMINACIÓN DE LA INFECCIÓN***	12 (11,9)
• Embolia pulmonar	3 (2,9)
• Osteomielitis	4 (3,9)
• Absceso renal	2 (1,9)
• Artritis séptica	4 (3,9)
• Absceso cutáneo	2 (1,9)
• Meningitis	2 (1,9)
CONFIRMACIÓN DE DISEMINACIÓN DE INFECCIÓN****	
CULTIVO	6 (50)
PRUEBA DE IMAGEN	10 (83)
INSUFICIENCIA RENAL DE NUEVA APARICIÓN	52 (51,4)
RCP O MASAJE CARDIACO	0 (0)
VENTILACIÓN MECÁNICA	23 (22,7)
USO DE DROGAS VASOACTIVAS	37 (36,6)
USO DE BALÓN O BOMBA INTRAÓRTICO	0 (0)
ANGINA INESTABLE	0 (0)
SHOCK SEPTICO	47 (46,5)
SEPSIS	53 (52,4)
EMPEORAMIENTO HEPATOPATÍA	0 (0)

*Se realizó en 17 pacientes sin sintomatología neurológica, con resultados positivos solo en 2 (1,9%), (con documentación microbiológica de el 29,4% en *Ei por Staphylococcus spp.*, el 47 ,1% por *Streptococcus spp.*, el 11,8% por *Enterococcus spp.*, 5,9% por BGN; siendo los positivos por *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.*)

**Se realizó en 31 pacientes sin clínica sistémica, con resultados positivos solo en 12 (11,8%) (con documentación microbiológica en los casos positivos de 41,6% por *Staphylococcus spp.*, 33,3% por *Streptococcus spp.*, 8,3% por *Enterococcus spp.*, 8,3% por BGN y un 8,3% polimicrobiana).

***Solo hubo 12 pacientes con diseminación de la infección, con varias localizaciones en un mismo paciente. En el caso de osteomielitis 2 casos fueron producidos por *S. agalactie* y 2 casos por *S. aureus*; abscesos cutáneos todos los casos fueron producidos por *S. aureus*.

****Solo en 12 pacientes se realizó la confirmación de la diseminación de la infección mediante cultivo o prueba de imagen.

+Cuando se calcula el %, como n total =19. Embolización esplénica (36,8%), pulmonar (21%), ósea (21%), vascular (10,5%) y renal (10,5%).

5.3. Diagnóstico de endocarditis: rendimiento de pruebas microbiológicas y estudio ecocardiográfico.

a) Características microbiológicas:

Se realizaron hemocultivos en todos los pacientes, y resultaron positivos en 95 casos (94%). La media del número de hemocultivos totales realizados era de 10,8 +/- 4,4; y la mediana del número de hemocultivos positivos era de 6 +/- 5. Solo en 5 pacientes de los 12 en los que se administró antibioterapia previa a la extracción de hemocultivos, fueron negativos (4,9%). Se evidenció bacteriemia persistente en 15 casos (14,8%), de los cuales el 73 % eran producidos por *S. aureus*. Sólo se realizó serología en 10 pacientes (9,9%) todos con resultados negativos. En ningún caso se realizó la PCR para la documentación etiológica ni en sangre ni en válvulas resecadas. (**Tabla 7**)

Tabla 7: Estudios Microbiológicos:

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
HEMOCULTIVOS EXTRAIDOS	101 (100)
• Positivos	95 (94)
• Negativos	6 (6)
ANTIBIOTERAPIA PREVIA A EXTRACCIÓN HEMOCULTIVOS	12 (11,8)
• Hemocultivos positivos	7 (6,9)
• Hemocultivos negativos	5 (4,9)
EVIDENCIA DE BACTERIEMIA PERSISTENTE*	15 (14,8)
• <i>S. aureus</i>	11 (10,8)
• <i>Streptococcus spp.</i>	1 (0,9)
• <i>Enterococcus spp.</i>	1 (0,9)
• BGN	2 (1,8)
CULTIVOS OTROS FOCOS	29 (28,7)
• Orina	11 (10,8)
• Espuito	6 (5,9)
• Abscesos	3 (2,9)
• LCR	2 (1,9)
• Vascular	2 (1,9)
• Cable Marcapasos	3 (2,9)
• Articulación	4 (3,9)
SEROLOGÍA	10 (9,9)
• Positiva	0 (0)
• Negativa	10 (100)
PCR	0 (0)
Nº Hemocultivos totales media +/- (DS)	10,8 (4,4)
Nº Hemocultivos positivos mediana +/- (RIQ)	6 (5)

*Definida como HC positivos >7 días desde el inicio de antibioterapia adecuada.

Con respecto a la frecuencia de las especies aisladas en los mismos: *Staphylococcus spp.* estaba presente en 47 casos (46,5%), de los cuales eran producidos por *S. aureus* en 35 casos (34,6%) (de los cuales 3 (2,9%) eran por SAMR); *Streptococcus spp.* en 27 casos (26,7%); SCNE en 12 (11,8%); *Enterococcus spp.* en 11 (10,8%) (100% *E. faecalis*, con alto nivel de resistencia a gentamicina en 2 casos (18,8%)); bacilos gram positivos en 5 (4,9%); bacilos gram negativos en 5 (4,9%); y un caso de *Candida albicans* (0,9%). No se documentó aislamiento microbiológico en 5 (4,9%) de las endocarditis (todos ellos con administración previa de antibioterapia a la extracción de los hemocultivos). (Tabla 8)

Tabla 8: Resultados microbiológicos de los hemocultivos:

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
<i>Streptococcus</i> spp.	27 (26,7)
- <i>Streptococcus gallolyticus</i>	8 (7,9)
- <i>Streptococcus mitis</i>	2 (1,9)
- <i>Streptococcus anginosus</i>	2 (1,9)
- <i>Streptococcus agalactiae</i>	7 (6,9)
- <i>Streptococcus salivarius</i>	3 (2,9)
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0,9)
- <i>Streptococcus mutans</i>	2 (1,9)
- <i>Streptococcus</i> spp. (otros)	2 (1,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	35 (34,6)
- Sensible a Meticilina	32 (31,6)
- Resistente a Meticilina	3 (2,9)
• CMI Vancomicina <1	11 (10,8)
• CMI Vancomicina 1-2	19 (18,8)
• CMI Vancomicina >2	0 (0)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	12 (11,8)
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	8 (7,9)
- <i>Staphylococcus. hominis</i>	3 (2,9)
- <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 (0,9)
<i>Enterococcus</i> spp.	11 (10,8)
- <i>Enterococcus faecalis</i>	11 (10,8)
• Resistente Ampicilina	0 (0)
• Resistencia alto nivel a gentamicina	2 (18,8)
- <i>Enterococcus faecium</i>	0 (0)
BACILOS GRAM NEGATIVOS	5 (4,9)
• <i>Escherichia coli</i>	3 (2,9)
• <i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1,9)
BACILOS GRAM POSITIVOS	5 (4,9)
• <i>Corynebacterium</i> spp.	5 (4,9)
<i>Candida</i> spp.	1 (0,9)
• <i>Candida albicans</i>	1 (100)
Hemocultivos negativos	5 (4,9)

Se realizaron otros cultivos relacionados con el diagnóstico de la EI en 29 de los pacientes (24,4%): urocultivo en 11 pacientes (10,8%), cultivo de esputo en 6 pacientes (5,9%), cultivo de cable de marcapasos en 3 pacientes (2,9%), cultivo de líquido sinovial en 4 pacientes (3,9%), cultivo de líquido cefalorraquídeo en 2 pacientes (1,9%), cultivo de catéter vascular en 2 pacientes (1,9%), y cultivo del contenido de abscesos cutáneos en 3 pacientes (2,9%). De los otros cultivos realizados resultaron positivos: 4 cultivos de líquido sinovial (3 para *SAMS* y 1 para *S. agalactie*); 4 cultivos de abscesos cutáneos (3 para *SAMS* y uno para *S. agalactie*); un cultivo de esputo para *SAMR*; 4 urocultivos (uno para *SAMS*, uno *Cándida albicans* y 2 para *E. faecalis* –uno de ellos con alta resistencia a gentamicina-); y 2 cultivos de LCR para *SAMS*.

Al respecto del microorganismo responsable de EI y el tipo de válvula afecta, se evidenció como: en la afectación valvular aórtica hubo 16 casos por *Streptococcus* spp. (59,3 %) y 10 por *S. aureus* (28,5%) y 6 por SCNE (50%), un caso por *Candida* spp. (100%) y 3 casos sin aislamiento microbiológico (60%); en la mitral hubo 8 casos por *Streptococcus* spp. (29,6%), 19 eran producidos por *S. aureus* (54,2%) y 3 por SCNE (25%), 6 casos por *Enterococcus* spp. (54,5%), 4 casos por BGN (100%) y 5 por BGP (100%), y 2 casos sin aislamiento microbiológico (40%); en la tricúspide hubo 2 casos por *Streptococcus* spp. (7,4%), 4 por *S. aureus* (11,4%), 1 caso por SCNE (8,3%) y un caso por BGN (10%); en la pulmonar hubo 1 caso por *Streptococcus* spp. (3,7%), un caso por *S. aureus* (2,8%) y un caso por SCNE (8,3%); y los únicos 2 casos de afectación de cable de marcapasos/DAI fueron producidos en un caso por *S. aureus* (2,8%) y el otro caso por SCNE (8,3%). En cuanto a los casos de afectación de válvula nativa: 25 casos de EI eran producidos por *Streptococcus* spp. (92,6%), 28 por *S. aureus* (80%), 10 por SCNE (83,3%), 9 casos por *Enterococcus* spp. (81,8%), 3 por BGN (60%), 4 por BGP (80%), un caso por *Candida* spp. (100%) y 4 casos sin aislamiento microbiológico (80%); y en los casos de afectación de válvula protésica: 2 casos de EI eran producidos por *Streptococcus* spp. (7,4%), 6 por *S. aureus* (17,1%), un caso por SCNE (8,3%), 2 casos por *Enterococcus* spp. (18,2%), 2 por BGN (40%), un caso por BGP (20%), y un caso sin aislamiento microbiológico (20%).

(Tabla 9)

Tabla 9: Microbiología responsable de EI y tipo de válvula afectada.

Microbiología	Válvula afectada; n (% dentro del tipo de Microorganismo)						
	Aórtica	Mitral	Tricúspide	Pulmonar	MCP/DAI	Nativa	Protésica
<i>Streptococcus</i> spp.	16 (59,3)	8 (29,6)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0)	25 (92,6)	2 (7,4)
<i>S. aureus</i>	10 (28,5)	19 (54,2)	4 (11,4)	1 (2,8)	1 (2,8)	28 (80)	6 (17,1)
SCNE	6 (50)	3 (25)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	10 (83,3)	1 (8,3)
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (45,5)	6 (54,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (81,8)	2 (18,2)
BGN	0 (0)	4 (80)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	2 (40)
BGP	0 (0)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (80)	1 (20)
<i>Candida</i> spp.	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Desconocido	3 (60)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (80)	1 (20)
Total	41	47	8	3	2	84	15

Figura 9-1. Distribución microorganismos anual.

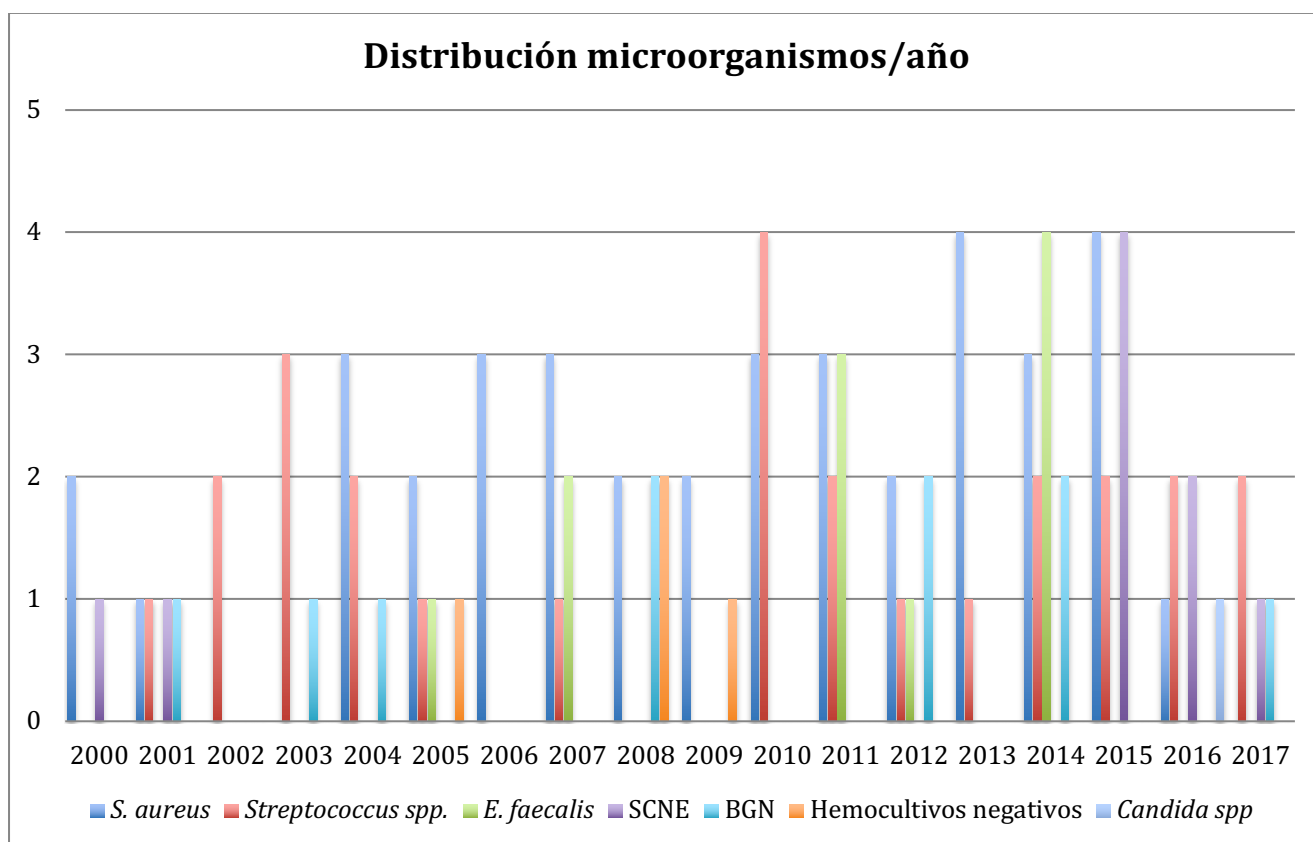
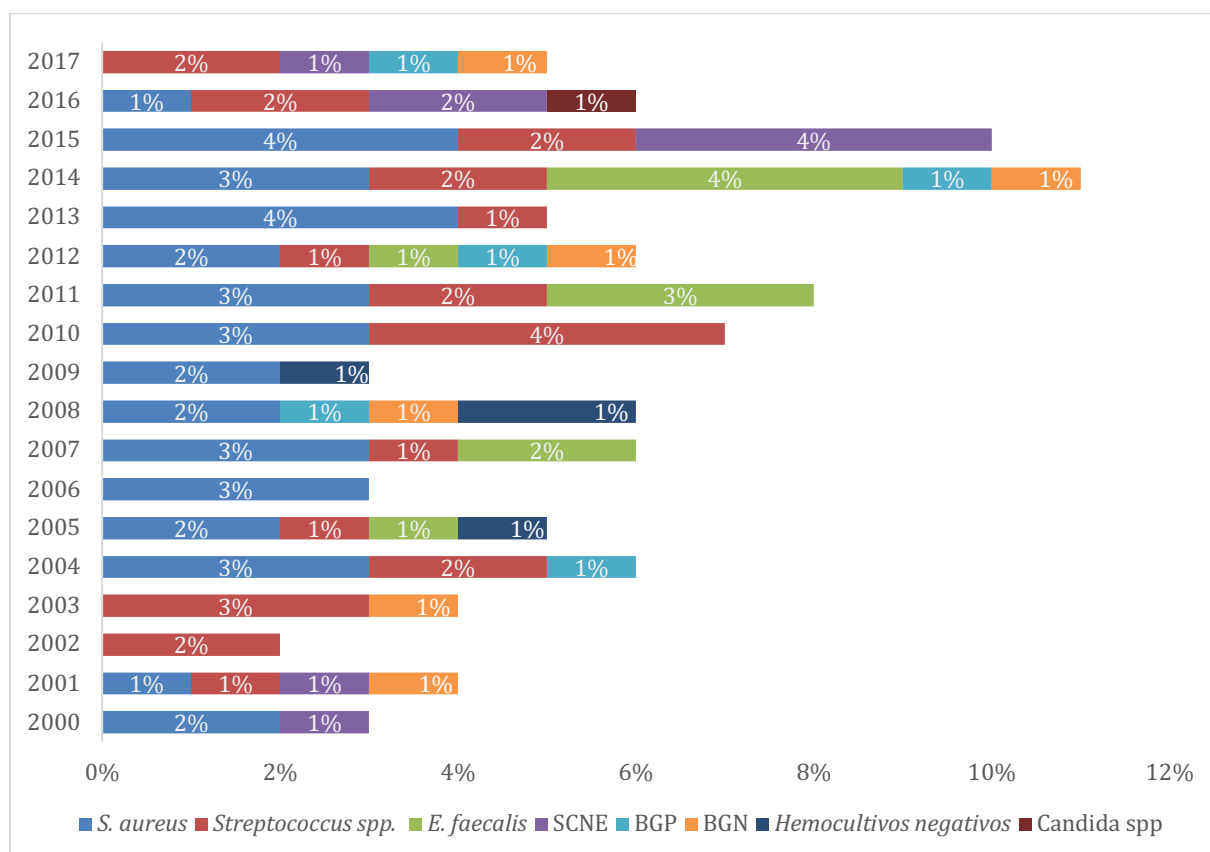


Figura 9-2. Distribución microorganismos anual (%).



*Hubo 3 casos de *S. aureus* Meticilin resistente (1 caso en 2007, un caso en 2012, y un caso en 2013).

- En los enfermos con EI por *S. gallolyticus* (n=8), la principal válvula afectada fue la aórtica en el 57,1% (4 casos); no se realizó estudio de neoplasia oculta en ninguno, con presencia de antecedente de neoplasia de colon maligna en remisión en 2 casos (28,5%), con una mediana de índice de Charlson simple de 8 +/- 3,45 y ajustado por edad de 12 +/-4,31; en el 29% el lugar de adquisición fue “asociado a cuidados sanitarios” (2 casos); dentro de las complicaciones asociadas, el 85,7% presentó fallo cardiaco (6 casos) y el 71,4% shock séptico (5 casos), falleciendo el 71,4% (5 casos; 1 de los 2 casos con neoplasia de colon conocida) siendo la causa de muerte el fracaso multiorgánico secundario a la EI; y en el 85,7% de los casos se administró una pauta antimicrobiana adecuada. Se intervino solo un caso, el cual además murió.
- En los 12 casos de EI por *S. viridans* (no *gallolyticus*), se identificó como foco posible la manipulación dental en 6 casos (50%), el gastrointestinal en 2 casos (16,6%) y fue desconocido en 4 casos (33,3%).

- El caso de EI por *S. pneumoniae* era un paciente cuyo foco bacteriémico era el pulmonar con afectación de válvula pulmonar.
- En los 7 casos por *S. agalactie* el origen de la bacteriemia fue en 5 casos cutáneo (71,4%) y en 2 casos desconocido (28,5%).
- En los 35 casos de EI por *S. aureus* el origen de la bacteriemia era cutáneo en 12 casos (34,2%) y asociado a catéter en 9 casos (25,7%), siendo el resto de las bacteriemias primarias de foco desconocido.
- Los 3 casos de EI por *SARM* presentaban una mediana de índice Charlson ajustado por edad de 4 +/- 1,5; con 1 caso de afectación aórtica (protésica), 1 pulmonar (nativa) y 1 sobre cable de marcapasos; el origen era nosocomial en 2 de los 3 casos y de la comunidad en 1 de los 3 casos; el foco de origen bacteriémico fue cutáneo en el 2 casos y asociado a catéter en uno, con realización de maniobra invasiva en 2 casos; precisaron de cirugía 2 de ellos (66%); en todos la pauta antimicrobiana fue adecuada (en 2 de los casos fueron tratados con vancomicina y 1 con daptomicina); y ninguno falleció.
- En los 12 casos de EI por SCNE, se evidencia como foco bacteriémico el cutáneo en 4 casos (33%), vascular en 3 casos (25%), con adquisición comunitaria en 11 de los casos (91,6%).

b) Datos ecocardiográficos.

La ecocardiografía transtorácica se realizó en 100 (99%) de los pacientes (solo hubo un caso en el que se realizó en primer lugar ETE), con resultados positivos para EI en 62 pacientes (62,6%). En los 38 pacientes con ETT negativo, el diagnóstico se realizó gracias a la ETE en todos los casos. Se realizó un ecocardiograma transesofágico en 93 (92%) de los pacientes, siendo positivo en todos los casos. En 7 pacientes no se realizó ETE porque el clínico no lo consideró necesario con los datos disponibles ya por ETT. En los casos en los que se realizaron las dos técnicas se consideró como mejor (en referente a los hallazgos y confirmación) la ETE en 73 (72,3%) casos frente a ETT. (**Tabla 10**)

Tabla 10: Datos Ecocardiográficos.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
REALIZACIÓN DE ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA	100 (99)
<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo 	62 (61,4) 38 (37,6)
REALIZACIÓN DE ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA*	93 (92)

*En todos con resultado positivo.

La realización de la ecocardiografía además de poner de manifiesto las vegetaciones características, en el caso de la realización de ETE permitió identificar datos de complicaciones intracardiacas como perforación (n=10; 9,9%), formación de pseudoaneurismas (n=3; 2,9%) ó abscesos (n=8; 7,9%) no visualizadas con ETT. (Tabla 11)

Tabla 11: Complicaciones ecocardiográficas y características de la vegetación.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
PERFORACIÓN-ROTURA	10 (9,9)
<ul style="list-style-type: none"> • Válvula Mitral • Raíz Aórtica 	7 (70) 3 (30)
PSEUDOANEURISMA	3 (2,9)
<ul style="list-style-type: none"> • Válvula Mitral • Raíz Aórtica 	0 (0) 3 (100)
ABSCESO	8 (7,9)
<ul style="list-style-type: none"> • Válvula Mitral • Raíz Aórtica 	1 (12,5) 7 (87,5)
FÍSTULA INTRACARDIACA	0 (0)
DEHISCENCIA PARAVALVULAR	1 (0,9)
REGURGITACIÓN PARAVALVULAR	3 (2,9)
FEVI	
Normal	88 (87,1)
Deprimida (<40%)	13 (12,8)

Continuación Tabla 11: Complicaciones ecocardiográficas y características de la vegetación.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA		N= 101; n (%)
INSUFICIENCIA VALVULAR		
Mitral		61 (60,4)
Leve		31 (30,6)
Moderada		12 (11,8)
Grave		18 (17,8)
Aórtica		49 (48,5)
Leve		32 (31,4)
Moderada		14 (13,8)
Grave		3 (2,9)
Tricúspide		18 (17,8)
Leve		8 (7,9)
Moderada		5 (4,9)
Grave		5 (4,9)
Pulmonar		3 (2,9)
Leve		2 (1,9)
Moderada		1 (0,9)
ESTENOSIS VALVULAR		
Mitral		7 (6,9)
Leve		2 (1,9)
Moderada		4 (3,9)
Grave		1 (0,9)
Aórtica		8 (7,9)
Leve		7 (6,9)
Moderada		1 (0,9)
Grave		0 (0)
Tricúspide		0 (0)
Pulmonar		0 (0)
TAMAÑO VEGETACIÓN (Media cc +/- DS)*		
Mitral		29,2+/-17,8
Aórtica		27,1+/- 16,7
Tricúspide		26,9+/-9,6
Pulmonar		41,6 +/- 11,4
Cable marcapasos		15,1 +/- 6,7
CARACTERÍSTICAS DE LA VEGETACIÓN (grado medio)		
Movilidad		1,84
Extensión		1,89
Consistencia		1,91

*En 96 casos (95%) estaban registradas las medidas del tamaño de la vegetación.

5.4. Indicaciones de cirugía y resultados.

Del total de los pacientes el 34,6% (n=35) tenían indicación de cirugía puesto que presentaban en 21 casos (84%) fallo cardiaco refractario a tratamiento, en 15 (60%) tenían EI por microorganismos agresivos, en 7 (28%) presentaban invasión miocárdica, en 6 (24%) seguían con sepsis refractaria a pesar de tratamiento antibiótico adecuado, en 4 (16%) presentaban EI protésica tardía, en 2 (8%) EI protésica precoz, en 2 (8%) desarrollaron embolias sistémicas de repetición, y en un caso (4%) fue recidiva de EI (**Tabla 12**).

Del total de los pacientes con indicación quirúrgica (n=35) sólo en 28 casos (80%) fueron valorados por el servicio de Cirugía Cardiaca (el resto no fue valorado debido a la situación clínica del paciente de mal pronóstico, edad avanzada y negativa del paciente o familia), presentando en 22 (62,8%) de los mismos un riesgo quirúrgico elevado (con ≥ 6 puntos según la escala de Euroscore). Se intervinieron el 71,4% de los pacientes con indicación (n=25). Con respecto al tiempo de intervención, en el 24% (6 casos/25) se sometieron a cirugía cardiovascular de emergencia, un 48% (12/25) a urgente, y un 28% (7/25) demorada. En referente al tiempo de demora de indicación de cirugía tuvo una mediana de 5 días (RIQ 13,5) y el tiempo de demora de realización de cirugía indicada tuvo una mediana 3 días (RIQ 10). (**Tabla 12**)

Tabla 12. Indicaciones de Cirugía cardiovascular.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
INDICACIÓN DE CIRUGÍA	35 (34,6)
CONSULTADO CON CIRUGÍA	28 (27,7)
EUROSCORE (n=35)	
0-2	6 (17,1%)
3-5	7 (20%)
≥6	22 (62,8%)
REALIZACION DE CIRUGÍA*	25 (71,4)
De elección o Urgente	12 (48)
Emergencia	6 (24)
Demorada	7 (28)
MOTIVO DE CIRUGÍA **	
Signos de ICC izquierda refractaria	21(84)
Embolias sistémicas de repetición	2(8)
Endocarditis protésica precoz	2(8)
Endocarditis protésica tardía	4(16)
Insuficiencia valvular grave	3(12)
Signos de invasión miocárdica	7(28)
Persistencia de cuadro séptico	6(24)
Infección microorganismo agresivo***	15(60)
Recidiva de EI	1(4)
MOTIVO CCV REHUSA****	
Ictus isquémico severo	1 (33)
Hemorragia cerebral masiva	1 (33)
Inestabilidad hemodinámica 2º a sepsis	3 (100)
No disponibilidad de cirugía urgente	1 (33)
Tiempo demora indicación quirúrgica (mediana +/- RIQ)	5 +/- 13,5
Tiempo demora quirúrgica (mediana +/- RIQ)	3 +/- 10

*El % se calcula sobre el total de candidatos a cirugía n=35.

** El % se calcula sobre el total de los intervenidos n=25 (algunos pacientes tenían mas de una causa para cirugía).

*** por *S. aureus* (n=14), enterobacterias (n=1).

****Solo hubo 3 casos en los que CCV rehuso realizar cirugía.

En la **Tabla 13** se detalla el tipo de válvula afecta dentro de los casos de EI que precisaron cirugía, con un predominio de los casos de EI sobre válvula nativa (n=18; 72%).

Tabla 13: Tipo de válvula afectada que precisó cirugía

TIPO EI	N=25; N (%)
EI válvula nativa	18 (72)
EI prótesis biológica	2 (8)
Precoz	0 (0)
Tardía	2 (8)
EI prótesis mecánica	4 (16)
Precoz	2 (8)
Tardía	3 (12)
EI MCP/DAI	1 (4)
EI mixta	0 (0)

En cuanto a los hallazgos quirúrgicos, en 24 casos (96%) tenían evidencia macroscópica de afectación endocárdica, y se realizó cultivos de las válvulas resecaadas en 20 (80%) de los casos, siendo positivos en 12 casos (60%). (**Tabla 14**)

Tabla 14. Hallazgos quirúrgicos.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N=25; n (%)
EVIDENCIA DE VEGETACIONES	24 (96)
MUESTRAS ENVIADAS A HISTOLOGÍA	15 (60)
CULTIVOS VALVULARES*	20 (80)

*los no cultivados tenían todos aislamiento en HC, siendo casos de 2000 (n=1), 2001 (n=1), 2002 (n=1), 2003 (n=1) y 2008 (n=1).

En referente al tipo de cirugía, en 24 (96%) de los casos se realizó recambio valvular (6 casos (24%) con implante de prótesis biológica y 18 (72%) prótesis mecánica), solo en uno de los 3 de los casos de infección de cable de marcapasos/DAI (4%) se procedió a su retirada; en el seguimiento al año, 1 de los casos de EI sobre

cable de MCP/DAI que no se había retirado fue recidiva y se procedió a su retirada, y el otro falleció (la razón del porque no se retiraron los cables de marcapasos en su momento o porque no se derivó a CCV no quedan registrados en la historia clínica, pudiendo estar en relación con la edad avanzada del paciente y/o comorbilidades asociadas). (Tabla 15)

Entre las complicaciones que se presentaron tras la realización de la cirugía destacaron: el fracaso hemodinámico en 4 (16%) casos, fracaso renal en 3 (12%), ictus isquémico en un caso (4%) e infecciones nosocomiales (1 caso (4%) de sepsis asociada a catéter vascular; 2 casos (8%) de neumonías) (Tabla 15).

Tabla 15. Tipo de Cirugía y complicaciones.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 25; n (%)
REEMPLAZO POR PRÓTESIS	24 (96)
• Biológica	6 (24)
• Mecánica	18 (72)
SOLO RETIRADA IMPLANTE MCP/DAI	1 (4)
COMPLICACIONES TRAS CIRUGÍA	
Fracaso hemodinámico	4 (16)
Sangrado lecho quirúrgico	0 (0)
Infección lecho quirúrgico	0 (0)
Sepsis por catéter venoso central	1 (4)
Fracaso renal o empeoramiento previo*	3 (12)
Bloqueo con implante marcapasos	0 (0)
Neumonía nosocomial**	2 (8)
Ictus isquémico	1 (4)
Polineuropatía enfermo crítico	0 (0)

*De los cuales, 1 de ellos estaba en tratamiento con vancomicina y 2 con aminoglucósidos.

**No relacionada con VM (ventilación mecánica).

• **Evolución pronóstica y secuelas secundarias:**

De los 101 casos de EI incluidos fallecieron 35 pacientes (34,6%), de los cuales 5 (14,2%) se habían intervenido quirúrgicamente. Con respecto a la

mortalidad por subgrupos de pacientes: en los pacientes sin indicación de cirugía 24 fallecieron (36,3%), con indicación de cirugía cardiovascular e intervención realizada 5 (20%) y entre los que tenían indicación pero no se realizó 6 fallecieron (60%), siendo estadísticamente significativa la diferencia entre el grupo de pacientes con indicación de cirugía y realizada, y los pacientes con indicación de cirugía no realizada ($p < 0,001$). (Tabla 16)

Tabla 16. Evolución pronóstica y secuelas.

	CCV NO INDICADA N=66 N (%)	CCV INDICADA Y REALIZADA N=24** N (%)	CCV INDICADA Y NO REALIZADA N=10 N (%)	p
Vivo sin secuela	37 (56)	13 (54,2)	3 (30)	0,061
Vivo con secuelas leves	0 (0)	6 (24)	1 (10)	0,069
Vivo con secuelas moderadas	3 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0,517
Vivo con secuelas graves	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0,689
Éxito vitae	24 (36,3)	5 (20)	6 (60)	<0.001

*CCV= cirugía cardiovascular.

** Se excluye 1 caso de tan solo retirada de MCP.

5.5 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.

Se consideró como adecuada la pauta antibiótica (según protocolos y guías ya comentadas en el apartado de metodología) en 82 (81,2%) de los pacientes, presentando efectos secundarios a los mismos en 4 (3,9%) de los casos (insuficiencia renal por aminoglucósidos). Dentro de las causas por las que el tratamiento fue considerado como inadecuado (n=20; 18,8%) se encuentran: la elección inadecuada de tratamiento antibiótico en función de la microbiología causal de los casos de EI (n=15; 78,9%); la dosis y pauta de administración en función de la farmacocinética y farmacodinamia del antibiótico pautado y la etiología causal (n=8; 42,1%); y la duración menor del tratamiento administrado en

comparación con lo estipulado en guías clínicas y terapéuticas según el microorganismo causal (n=6; 31,5%).

El tratamiento antibiótico se completó de forma ambulatoria en 27 (26,7%) de los pacientes, de los cuales en 19 (18,8%) fue en domicilio con tratamiento vía oral y en 8 (7,9%) mediante el programa OPAT de tratamiento antibiótico intravenoso de administración domiciliaria. (**Tabla 17**)

Tabla 17. Pauta antibiótica principal.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N= 101; n (%)
PAUTA ANTIBIÓTICA ADECUADA	82 (81,2)
PAUTA ANTIBIÓTICA INADECUADA*	19 (18,8)
Microbiología causal	15 (78,9)
Dosis y posología	8 (42,1)
Menor duración terapia antibiótica	6 (31,5)
COMPLETARON TRATAMIENTO AMBULATORIO	27 (26,7)
• Domicilio (oral)	19 (18,8)
• OPAT**	8 (7,9)
EFFECTOS SECUNDARIOS ***	4 (3,9)

* pudiendo haber mas de una causa por la que se consideró pauta inadecuada en un mismo caso. El % se calcula sobre el total de los tratamientos inadecuados, n=19.

**tratamiento intravenoso o intramuscular ambulatorio.

***En todos fue insuficiencia renal de novo o agudizada 2º a aminoglucósidos.

Con respecto a las características de los pacientes que recibieron tratamiento ambulatorio, el 60% (n=17) se encontraba entre los 61-70 años y el 81% (n=22) eran hombres. La afectación de la EI era de válvula nativa en el 74% (n=20) de los casos (41% aórtica (n=11) y 37% mitral (n=9)).

En referente a la duración de la terapia intravenosa previa al paso a vía oral fue de 14,7 +/- 5,7 días, completando ciclo vía oral hasta cumplir un total de 28-42 días.

Los fármacos administrados en la consolidación por vía oral (n=19) fueron: rifampicina (4, 21,1%) en asociación con alguno de los siguientes, linezolid (8, 42%), ciprofloxacino (5, 26,3%), cloxacilina (3, 15,8%), cefditoreno (2, 10,5%), clindamicina (1, 5%), amoxicilina-clavulánico (1, 5%); la mediana de días que recibieron tratamiento oral fue de: 15,7 +/- 9,3 días. Con respecto al agente etiológico causal: *S. aureus* era el responsable en 8 casos (42,1%), SCNE en 3 casos (15,7%), *Streptococcus* spp. en 6 casos (29,6%), *Enterococcus faecalis* en 1 caso (5,3%), y *E. coli* en 1 caso (5,3%). La válvula mas afectada fue la aórtica en 11 casos (57,8%) seguida de la mitral en 8 casos (42,1%). El origen era comunitario en 15 casos (78,7%); recibieron cirugía 5 de los pacientes (29,6), sin complicaciones posteriores. En 4 casos (22%) se presentaron secuelas, de las cuales fueron moderadas un 22,2%; con respecto al tipo de secuela: un caso (18,5%) presentó ACV, otro caso (18,5%) embolización sistémica, en 3 casos (44%) presentó empeoramiento de función renal, y se desarrolló shock séptico en 2 casos (25%); en el 100% se administró una pauta antibiótica adecuada desde el inicio hasta la consolidación, y se administró durante la fase de tratamiento oral de consolidación una pauta inadecuada en 4 (21%) casos (los 3 casos por *S. aureus* en los que se administró cloxacilina v. o. y el caso de EI por *E. faecalis* en el que se administró amoxicilina-clavulánico en vez de amoxicilina); el Índice de Charlson simple era 2 +/- 0,4, y el ajustado a edad de 3,75 +/- 0,4; la estancia hospitalaria fue de 38 +/- 19 días, con un tiempo de demora diagnóstica de 1 +/- 1,5 días; y ninguno de ellos falleció. (**Tabla 18 y 19**)

Tabla 18. Microbiología y antibioterapia vía oral administrada.

Fármaco	Microbiología (n=19)					
	<i>Streptococcus</i> spp. n (%)	SCNE n (%)	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>E. faecalis</i> n (%)	<i>E. coli</i> n (%)	Total n
Linezolid	3 (50)	3 (36,3)	1 (12,5)**	1	0 (0)	8
Ciprofloxacino	1 (16,6)	1 (27,2)	2 (25)	0 (0)	1 (20)	5
Rifampicina*	1 (16,6)	0 (0)	3 (37,5)	0 (0)	0 (0)	4
Cefditoreno	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2
Cloxacilina	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)	0 (0)	0 (0)	3
Clindamicina	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	1
Amoxicilina-clavulánico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1
Total	6	3	8	1	1	19

*La rifampicina se administró asociada a ciprofloxacino (en el caso por *Streptococcus* spp.), y a cloxacilina (en los 3 casos por *S. aureus*).

**El único caso al que se le administró Linezolid vía domiciliaria oral fue por SARM.

Los fármacos por OPAT (n= 8) utilizados fueron: ceftriaxona (5, 62,5%), gentamicina (2, 25%), vancomicina (2, 25%), tobramicina (1, 12,5%); el 75% lo recibían en hospital de día y el 25% en domicilio; la mediana de días que recibieron tratamiento fue de: 15,6 +/-1,66 días; con respecto al agente etiológico causal: *Streptococcus* spp. en 3 casos (37,5%), *S. aureus* era el responsable en 2 casos (25%), los BGN en 2 casos (25%) y SCNE en 1 caso (12,5%). La válvula mas afectada fue la aórtica en 5 casos (62,5%) seguida de la mitral en 3 casos (37,5%). El origen era comunitario en 6 casos (77,8%); recibieron cirugía 3 de los pacientes (37,5%) sin complicaciones posteriores. Las secuelas asociadas: en 4 casos (50%) tuvieron secuelas, de las cuales fueron moderadas en 2 casos (50%), con respecto al tipo de secuela: un caso (25%) presentó ACV, un caso (25%) presentó empeoramiento de función renal, se desarrollo shock séptico en un caso (25%), y en 3 casos (75%) presentaron fallo cardiaco. El 100% recibió una pauta antibiótica adecuada desde el inicio hasta el cambio a terapia OPAT. El I. Charlson simple era 2,67 +/- 1,33, y el ajustado a edad de 4 +/-2; la estancia hospitalaria fue de 34,3 +/- 7,6 días, con un tiempo de demora diagnóstica de 6,33 +/- 1,3 días; y ninguno de ellos falleció. (Tabla 19).

Tabla 19. Características según lugar de finalización de terapia antibiótica.

CARACTERÍSTICAS	TRATAMIENTO HOSPITALARIO N= 74 , N (%)	TRATAMIENTO V. O. DOMICILIO N= 19; N (%)	TRATAMIENTO OPAT N= 8; N (%)	P
Microbiología				0,305
<i>S. aureus</i>	25 (33,7)	8 (42,1)	2 (25)	
SCNE	8 (10,8)	3 (15,7)	1(12,5)	
<i>Streptococcus</i> spp.	18 (24,3)	6 (29,6)	3 (37,5)	
<i>Enterococcus</i> spp.	10 (13,5)	1 (5,3)	0 (0)	
BGN	2 (2,7)	1 (5,3)	2 (25)	
Válvula afectada:				0,830
Aórtica	30 (40,5)	11 (57,8)	5 (62,5)	
Mitral	37 (50)	8 (42,2)	3 (37,5)	
Lugar adquisición				0,619
Comunitario	61 (82,4)	15 (78,7)	6 (77,8)	
Recibió cirugía	16 (21,6)	5 (29,6)	3 (37,5)	0,661
Secuelas	40 (54,1)	4 (22)	4 (50)	0,048
Complicaciones				
ACV	12 (16,2)	1 (18,5)	1 (25)	0,853
Embolismo sistémico	14 (18,9)	1 (18,5)	0 (0)	0,285
Empeoramiento f. renal	40 (54,1)	3 (44)	1 (25)	0,337
Shock séptico	40 (54,1)	2 (25)	1 (25)	0,043
Fallo cardíaco	40 (54,1)	0 (0)	3 (75)	0,745
Pauta antibiótica adecuada*	59 (79,7)	19 (100)	8 (100)	0,061
Pauta antibiótica adecuada ambulatoria**		15 (78,9)	8 (100)	0,078
Pauta antibiotica adecuada total ***	59 (79,7)	15 (78,9)	8 (100)	0,093
Índice Charlson simple	2,41 +/- 2,6	2 +/- 0	2,67 +/- 1,3	0,354
Índice Charlson ajustado a edad	4,88 +/- 3,3	3,75 +/- 0,4	4 +/- 2	0,171
Estancia hospitalaria	33,14 +/- 29,5 días	38 +/- 19 días	34,3 +/- 7,6 días	0,000
Demora diagnóstica	8,2 +/- 8,7 días	1 +/- 1,5 días	6,33 +/- 1,3 días	0,000
Días de duración de terapia oral/OPAT		15,7 +/- 9,3 días	15,6 +/- 1,6 días	0,876
Éxito vitae	35 (47,3)	0 (0)	0 (0)	0,000

*Se considera la pauta antibiótica adecuada desde el inicio del tratamiento hasta el paso a terapia oral u OPAT.

**Se considera pauta antibiótica adecuada ambulatoria a aquella que fue administrada en domicilio v. o o por terapia OPAT, no se incluye el tiempo de administración hospitalario i.v. inicial.

***Se considera pauta antibiótica adecuada total a aquella que fue administrada durante todo el tratamiento (tanto iv hospitalario de inicio como el de continuación ambulatorio).

Se evidencian diferencias estadísticamente significativas con respecto al desarrollo de secuelas, el desarrollo de shock séptico, la estancia hospitalaria, la demora en el diagnóstico de EI y que finalmente fallecieran en función de donde se completó la terapia antibiótica (hospital, vía oral en domicilio o OPAT). (**Tabla 19**).

5.6. Factores pronósticos asociados a mortalidad.

A continuación se exponen los resultados del estudio comparativo entre la cohorte de pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, además se realizó un estudio bivariante de las diferentes variables con el resultado final “*éxitus vitae*” (**Tabla 20**).

En el **estudio bivariado** se asociaron de forma estadísticamente significativa a fallecimiento: la edad, el nivel de creatinina basal, la insuficiencia renal en todas sus variantes (leve, moderada o grave y hemodiálisis), la enfermedad vascular periférica, la enfermedad coronaria, la *diabetes mellitus* con/sin daño orgánico, la neoplasia, el ser EPOC, ser portador de prótesis/dispositivo no cardíaco, el índice de Charlson simple y ajustado a edad, recibir un tratamiento antibiótico inadecuado, la etiología por microorganismo resistente a daptomicina ó por *Enterococcus* spp. con resistencia de alto nivel a gentamicina, el evento vascular en el SNC, el tiempo de demora diagnóstica, el fallo cardíaco de nueva aparición, el empeoramiento del grado funcional a NYHA III-IV, el empeoramiento secundario a insuficiencia mitral o aórtica como complicación, la anomalía de la conducción, la FEVI deprimida, el desarrollo de derrame pericárdico, precisar de ventilación mecánica ó de drogas vasoactivas, el desarrollo de shock séptico, la presencia de secuelas, los hemocultivos polimicrobianos, el tener que consultar con CCV, presentar complicaciones postcirugía, un mayor nivel de creatinina, un mayor número de días con fiebre y antibioterapia inadecuada. (**Tabla 20-1 y 20-2**).

Tabla 20-1. Análisis bivariante de los factores asociados a la mortalidad.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	Fallecidos N=33 n (%)	Vivos N=68 n(%)	Riesgo relativo (IC 95%)	p
V. DEMOGRÁFICAS				
Hombres	22 (66,6)	47 (69,1)	1,4 (0,6-3,4)	0,390
Mujeres	13 (39,4)	19 (27,9)		
Edad	73,3 +/-9,9	62,5 +/-16,5		0,001
ANTECEDENTES MÉDICOS				
<u>Insuficiencia renal leve</u>	5 (15)	5 (7,3)	3,4 (1,1-10,7)	0,023
<u>I. renal moderada o grave</u>	10 (30)	5 (7,3)	7,0 (2,5-19,3)	0,029
<u>Hemodiálisis</u>	8 (24)	3 (4,4)	4,2 (1,2-4,3)	0,000
<u>Nivel Creatinina Basal</u>	1,8 +/-1,7	1,1 +/- 0,7		0,002
<u>Enfermedad vascular periférica.</u>	15 (45,4)	8 (11,7)	7,8 (2,5-19,8)	0,000
VIH	1(3)	3 (4,4)	0,6 (0,06-6,1)	0,679
ADVP	1(3)	3 (4,4)	0,6 (0,06-6,1)	0,679
<u>Enfermedad coronaria</u>	12 (36,3)	13 (19)	3,3 (1,3-8,5)	0,010
Fibrilación auricular	8 (24,2)	12 (17,6)		0,278
Insuficiencia cardíaca	9 (27,2)	21 (30)	1,7 (0,6-4,6)	0,720
<u>Diabetes mellitus</u>	18 (54,5)	12 (17,6)	1,1 (0,4-2,7)	0,000
<u>DM daño orgánico</u>	11 (33)	0 (0)	7,4 (2,8-10,2)	0,000
Enfermedad tejido conectivo	2 (6)	1 (1,4)	0,2 (0,2-0,3)	0,763
Terapia inmunosupresora	2 (6)	2 (2,9)		0,763
<u>Neoplasia</u>	9 (27,2)	6 (8,8)		0,025
Fumador	2 (6)	6 (8,8)	3,4 (1,1-10,7)	0,778
<u>EPOC</u>	14 (42)	8 (11,7)		0,001
Dispositivo intracardiaco	4 (12)	4 (5,8)	2,0 (0,4-8,5)	0,314
<u>Portador prótesis/dispos*</u>	11 (33,3)	7 (10,3)	3,8 (1,3-11,1)	0,009
HTA	20 (60,6)	40 (58,8)	1,2 (0,5-2,8)	0,674
Dislipemia	18 (54,5)	30 (44,1)	1,8 (0,7-4,1)	0,159
Enfermedad cerebrovascular	3 (9)	6 (8,8)	0,9 (0,2-4,0)	0,931
<u>Índice de Charlson**</u>	3,5 +/-3	1,5 +/-1,5		0,000
<u>I. de Charlson ajustado edad**</u>	6,5 +/-3,5	3,4 +/-2,1		0,000

Continuación Tabla 20-1. Análisis bivariante de los factores asociados a la mortalidad.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	Fallecidos N=33 n (%)	Vivos N=68 n(%)	Riesgo relativo (IC 95%)	p
FACTORES PREDISPONENTES				
- Historia previa de EI	1 (3)	3 (4,4)	0,6 (0,6-6,1)	0,679
- Cardiopatía congénita	0 (0)	2 (2,9)	0,6 (0,5-0,7)	0,298
- Cirugía cardiaca previa	3 (9)	17 (25)	0,8 (0,1-1,8)	0,100
- Valvulopatía natural previa	2 (6)	11 (16,2)	0,3 (0,1-1,4)	0,118
TIPO DE ENDOCARDITIS***				
- EI nativa	32 (96,9)	52 (76,4)		
- EI protésica	2 (6)	12 (17,6)		0,307
- EI implante endovascular	1 (3)	2 (2,9)		
<u>Tratamiento antibiótico inadecuado</u>	12 (36,3)	7 (10,2)	0,2 (0,1-0,6)	0,003
<u>Cambio pauta Antibióticos (resistente)</u>	10 (30,3)	24 (35,3)		0,060
<u>Daptomicina</u>	2 (100)	0 (0)		0,023
<u>Enterococo RAN gentamicina</u>	2 (100)	0 (0)		0,047
TRATAMIENTO CON AAS	10 (30,3)	16 (23,5)	1,9 (0,7-4,8)	0,153
TRATAMIENTO CON ANTICOAGULACION	7 (21,2)	18 (26,4)	0,8 (0,3-2-2)	0,748
COMPLICACIONES CLÍNICAS				
Nueva insuficiencia renal	20 (60,6)	32 (47)	2,1 (0,8-4,7)	0,096
Embolismos sistémicos	10 (30,3)	19 (27,9)	0,9 (0,4-2,4)	0,924
<u>Evento vascular SNC</u>	11 (33,3)	10 (14,7)	4,3 (1,3-5,6)	0,033
<u>Fallo cardíaco nueva aparición</u>	30 (90,9)	46 (67,6)		0,003
<u>NYHA empeoramiento III-IV</u>	29 (87,8)	32 (47,1)	5,3 (1,4-19,3)	0,016
<u>Fallo cardíaco por insuficiencia mitral/aórtica.</u>	32 (96,9)	42 (61,7)	6,1(1,8-22,0)	0,003
<u>Anomalía de la conducción</u>	11 (33,3)	12 (17,6)	2,1 (1,01-6,7)	0,045

Continuación Tabla 20-1. Análisis bivariante de los factores asociados a la mortalidad.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	Fallecidos N=33 n (%)	Vivos N=68 n(%)	Riesgo relativo (IC 95%)	p
COMPLICACIONES CLÍNICAS				
<u>FEVI < 40%</u>	8 (24,2)	5 (7,3)	3,6 (1,1-12,1)	0,029
<u>Derrame pericárdico</u>	10 (30,3)	5 (7,3)	4,2 (1,5-9,7)	0,008
Fiebre	23 (69,6)	53 (77,9)	1,3 (0,5-3,4)	0,517
Nuevo soplo	22 (66,6)	43 (63,2)	1,0 (0,4-2,5)	0,836
Fenómenos vasculares	10 (30,3)	15 (22)	0,6 (0,5-0,7)	0,520
Lesiones Janeway	0 (0)	6 (8,8)	0,7 (0,2-2,3)	0,066
Esplenomegalia	1 (3)	6 (8,8)	0,3 (0,1-2,5)	0,240
<u>Nº días con fiebre +abt efec.</u>	2,8 +/-2,4	2,7+/- 1,1		0,004
IAM	1 (3)	3 (4,4)	0,6 (0,1-6,1)	0,679
Bacteriemia persistente	6 (18,1)	9 (13,2)	1,3 (0,4-4,1)	0,638
TV/FV/Muerte súbita	0 (0)	1 (1,4)	9,4 (3,2-27,5)	0,720
<u>Ventilación mecánica</u>	16 (48,4)	7 (10,2)	5,7 (2,3-14,0)	0,000
<u>Drogas vasoactivas</u>	20 (60,6)	17 (25)	36,2 (9,7-	0,000
<u>Shock séptico</u>	20 (60,6)	17 (25)	135,2)	0,000
Sepsis	13 (39,3)	39 (57,3)	0,5 (0,2-1,2)	0,159
<u>Secuelas</u>	32 (96,7)	12 (17,4)	153 (19,1-1230)	0,000
CLASIFICACIÓN DUKE				
El posible	4 (12,1)	8 (11,7)	0,9 (0,2-3,3)	0,918
El definida	29 (87,8)	60 (88,2)		
TIEMPO DEMORA DIAGNÓSTICA (días)	15,3 +/-12,9	7,3+/-4,02		0,019
TIEMPO DEMORA INDICACIÓN QUIRÚRGICA (días) +	7,8 +/-10,4	11,9 +/-13,7		0,533
TIEMPO DEMORA QUIRÚRGICA (días)++	3,2 +/-3,5	12,4+/-25,3		0,431

Continuación Tabla 20-1. Análisis bivariante de los factores asociados a la mortalidad.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	Fallecidos N=33 n (%)	Vivos N=68 n(%)	Riesgo relativo (IC 95%)	p
LUGAR DE ADQUISICIÓN				
Nosocomial	9 (27,2)	10 (14,7)	1,9 (0,7-5,3)	0,132
Adquirido comunidad	24 (72,7)	58 (85,2)	1,2 (0,8-2,1)	0,872
<u>Polimicrobiano</u>	2 (6)	0 (0)	0,3 (0,2-0,4)	0,050
RELACIONADO CON CIRUGÍA				
Indicación de CCV	11 (33,3)	24 (35,2)	0,8 (0,3-1,9)	0,620
Consultado CCV ⁺⁺⁺	5 (15,1)	23 (32)	0,3 (0,1-0,9)	0,028
Cirugía realizada	5 (15,1)	20 (29,4)	0,4 (0,1-1,1)	0,076
Euroscore %	18,1 +/- 29	20,4 +/-24		0,775
Log euroscore	3,3 +/-6,4	4,2 +/-6,8		0,772
<u>Con Complicaciones post-qx</u>	5 (15,1)	0 (0)		0,000
Tiempo de cirugía⁺⁺⁺⁺				
Emergente	1 (20)	5 (25)		
Urgente	3 (60)	8 (40)	0,1 (0,2-0,4)	0,150
Demorada ó de elección	1(20)	7 (35)		

*Portador de prótesis o dispositivo: se refiere a ser portador de cualquier elemento artificial tal como prótesis articular, derivación ventrículo-peritoneal, catéter de hemodiálisis...

**Media.

***Se analizan únicamente los casos de afectación nativa vs protésica sin diferencias estadísticamente significativas, p=0,307.

****RAN: enterococo con alto nivel de resistencia a gentamicina.

+Tiempo de demora de indicación quirúrgica: n= 11 en mortalidad n=24 en vivos.

++Tiempo de demora de realización de cirugía: n= 5 en mortalidad, n=20 en vivos.

+++Faltarían 7 pacientes en los que no se consulta a CCV porque se desestimaba por la condición del paciente (por el propio medico responsable) o porque la familia ó paciente rehusaba.

****La n total en el caso de los que murieron fue 5, y en los que sobrevivieron n=20.

- **Tiempos de demora: diagnóstica y quirúrgicos: (Tabla 20-1).**

A continuación se detallan los tiempos de demora diagnóstica y quirúrgicos y su asociación a la mortalidad:

- El **tiempo de demora** desde el inicio de los síntomas hasta que se establece el **diagnóstico** de EI fue de $8 \pm 13,5$ días; siendo de $15,33 \pm 12,9$ días en los fallecidos y de $7,32 \pm 4,02$ días en los que sobreviven, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,019$).
- El **tiempo de demora** desde que se establece la **indicación de cirugía** hasta que es valorado por CCV y se realiza la intervención es de $5 \pm 13,5$ días (mediana \pm RIQ puesto que no sigue una distribución normal), siendo de $7,8 \pm 10,4$ días en los fallecidos y de $11,9 \pm 13,7$ días en los que sobreviven, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,533$).
- El **tiempo de demora** desde que se establece la indicación quirúrgica por parte de CCV hasta que se realiza la **cirugía** fue de 3 ± 10 días; siendo de $3,2 \pm 3,5$ días en los fallecidos y de $12,4 \pm 25,3$ días en los que sobreviven, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,431$).

Tabla 20-2. Análisis bivalente de los factores asociados a la mortalidad. Análisis de Supervivencia. Microbiología implicada en la EI.

MICROBIOLOGÍA	TOTALES n= 101 n (%)	MORTALIDAD n (% de muertos dentro de cada microorganismo)	p
Staphylococcus spp.	47 (46,4)	13 (27,6)	0,077
S. aureus *	35 (34,6)	12 (34,2)	
SCNE *	12 (11,8)	1 (8)	
Enterococcus spp.	11 (10,8)	8 (72,7)	
Streptococcus spp.	27 (26,7)	6 (22,2)	
BGN	5 (4,9)	1 (20)	
BGP	5 (4,9)	2 (40)	
Cándida spp.	1 (0,9)	1 (100)	
Desconocido	5 (4,9)	2 (40)	

*Ninguno de los pacientes con EI por microorganismos multirresistentes falleció (MR).

Tras los resultados del estudio bivariado, se realizó el estudio multivariado mediante regresión logística con todas aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas, realizando la estimación del riesgo relativo ajustado a cada una de las variables. En dicho estudio se asociaron al fallecimiento de forma estadísticamente significativa: la presencia como comorbilidades de insuficiencia renal en cualquiera de sus estadios, enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria, diabetes mellitus con y sin daño orgánico, EPOC, neoplasia, un índice de Charlson >3, y un índice de Charlson ajustado por edad >6, la demora diagnóstica, que recibieran un tratamiento antimicrobiano inadecuado, y que desarrollaran durante su ingreso complicaciones tales como evento vascular del SNC, fallo cardíaco de nueva aparición, anomalía de conducción, shock séptico, así como que precisaran de ventilación mecánica o uso de drogas vasoactivas, y fueran secundarias a infección por *Enterococcus spp.* (Tabla 21).

Tabla 21. Análisis multivariado de factores asociados a mortalidad en pacientes con EI.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	<i>p</i>	RR (IC 95%)
Insuficiencia Renal leve*	0,023	5,03 (1,7 - 147,5)
I. Renal G. IV-V (hemodiálisis)*	<0,001	8,2 (1,1- 48,3)
Enfermedad vascular periférica	<0,001	4,3 (1,73 - 71,3)
Enfermedad coronaria	0,005	3,3 (1,8- 26,2)
<i>Diabetes Mellitus</i>	<0,001	3,24 (1,3 - 89,7)
Neoplasia	0,034	5,07 (1,5 - 59,8)
EPOC presente	<0,001	4,3 (1,2 - 1,9)
I. Charlson >3	0,035	10,3 (1,2 - 15,4)
I. Charlson ajustado edad >6	0,032	10,7 (1,4 - 18,5)
Tratamiento antibiótico inadecuado	0,003	7,2 (1,5- 10,5)
Tiempo de demora diagnóstica	0,019	17,2 (2,3-42,9)
Evento vascular SNC	0,033	98,7 (70,9 - 164,4)
Fallo cardíaco nueva aparición	0,003	27,3 (10,2 - 149,1)
Anomalía de la conducción	0,032	1,2 (1,6 - 28,3)
Ventilación mecánica	0,003	3,1 (2,3 - 65,8)
Drogas vasoactivas	0,002	4,3 (2,4 - 92,1)
Shock séptico	<0,001	2,7 (1,6 - 63,2)
<i>Enterococcus spp</i>	0,014	1,6 (1,3 - 2,1)

*basales, comorbilidades del paciente.

5.7. Análisis por subgrupos de pacientes.

A continuación se exponen los resultados de interés con respecto al análisis de determinados subgrupos de pacientes dentro de la cohorte de 101 pacientes.

a) Pacientes con neoplasia:

Un total de 15 (14,8%) pacientes presentaban una neoplasia activa al diagnóstico de EI, incluyendo como tales 2 casos de pólipos (**tabla 22-1**). La mortalidad fue de 60% (n=9) y del 100% en los pacientes con pólipos (de etiología por *S. gallolyticus* y *Enterococcus* spp.). El 62,5% eran hombres (relación 2:1) y la edad media 74,5 años. En la **tabla 22-2** se resumen las variables mas importantes.

Con respecto a la microbiología responsable de EI en estos pacientes: el principal microorganismo responsable es *S. aureus* (n=5, 33,3%) (todos portadores de catéter subcutáneo para tratamiento quimioterápico y solo 1 caso de SAMR), en segundo lugar, se encuentra *Corynebacterium striatum* (n=3; 20%) en los pacientes con neoplasia vesical, seguido de *S. gallolyticus* (n=2; 13,3%) y *E. faecium* (n=2; 13,3%), sin diferencias estadísticamente significativas entre el microorganismo causal y el fallecimiento del paciente con EI (p=0,526). (**Figura 10, Tabla 22-2, 22-3**)

Tabla 22-1. Tipo de neoplasia subyacente en paciente con EI.

NEOPLASIA	N=101 n (%)
Neoplasia Sólida	11 (10,8)
- Colon	8 (7,9)
- Vesical	3 (2,9)
Leucemia	2 (1,9)
Patología benigna colon (pólipo)	2 (1,9)
Total	15 (14,8)

Tabla 22-2. Análisis bivariado factores asociados a mortalidad en paciente con EI y neoplasia.

Variables	Fallecido n= 9 n (%)	Vivo n=6 n (%)	Total n=15 n (%)	p
<u>MICROBIOLOGÍA</u>				0,964
<i>Streptococcus spp.</i>	2 (13,3)	2 (13,3)	4 (26,6)	
<i>S. aureus</i>	3 (20)	2 (13,3)	5 (33,3)	
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (13,3)	1 (6,6)	3 (20)	
BGP	2 (13,3)	1 (6,6)	3 (20)	
Indicación de cirugía	3 (20)	1 (6,6)	4 (26,6)	0,475
Recibió Cirugía	1 (6,6)	0 (0)	1 (6,6)	0,398
<u>Tipo EI</u>				0,205
Natural	9 (60)	5 (33,3)	14 (93,3)	
Protésica	0 (0)	1 (6,6)	1 (6,6)	
<u>Localización</u>				0,210
Aórtica	1 (6,6)	0 (0)	1 (6,6)	
Mitral	7 (46,6)	3 (20)	10 (66,6)	
Tricúspide	1 (6,6)	3 (20)	4 (26,6)	
<u>Lugar de adquisición</u>				0,005
Comunitaria	8 (53,3)	1 (6,6)	9 (60)	
Hospital	1 (6,6)	5 (33,3)	6 (40)	
<u>Embolismos</u>	4 (26,6)	2 (13,3)	6 (40)	0,667
<u>Shock séptico</u>	9 (60)	2 (13,3)	11 (73,3)	0,004

Tabla 22-2. Análisis bivariado microorganismos asociados al desarrollo de EI en pacientes con neoplasia y mortalidad asociada.

MICROORGANISMO	FALLECIDO N=9, N (%)	VIVO N=6, N (%)	TOTAL N=15, N (%)	P
<i>S. agalactie</i>	0 (0)	1 (100)	1 (6,6)	0,526
<i>S. gallolyticus</i>	2 (100)	0 (0)	2 (13,3)	
<i>S. viridans</i>	0 (0)	1 (100)	1 (6,6)	
<i>S. aureus</i>	3 (60)	2 (40)	5 (33,3)	
<i>S. epidermidis</i>	1 (100)	0 (0)	1 (6,6)	
<i>E. faecalis</i>	1 (50)	1 (50)	2 (13,3)	
<i>Corynebacterium striatum</i>	2 (66,6)	1 (33,3)	3 (20)	
Total	9 (60)	6 (40)	15 (100)	

Figura 10: Etiología microbiológica en el subgrupo de pacientes con neoplasia (n=15).

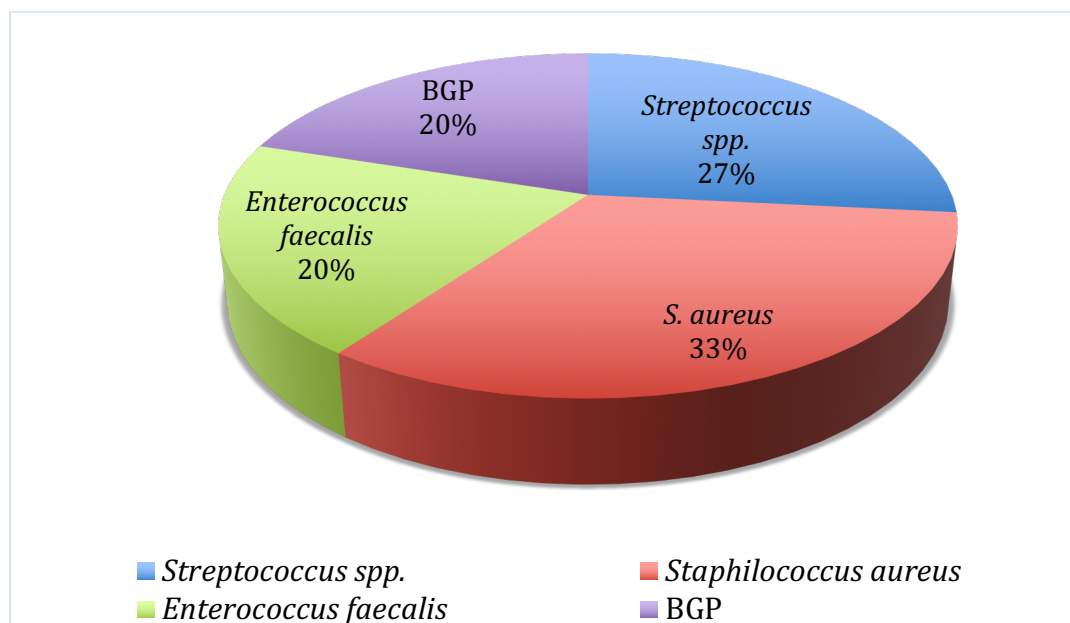
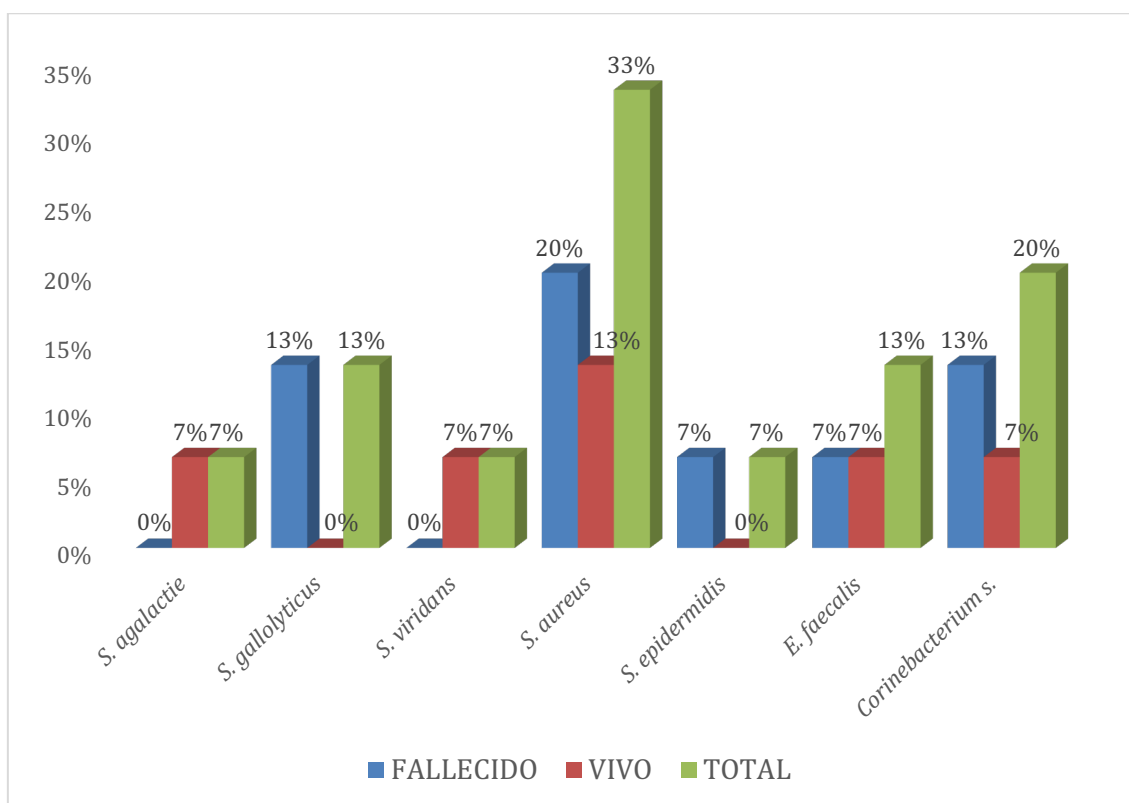


Figura 11: Distribución microbiología especie, neoplasia y mortalidad.



En lo referente a los pacientes con tratamiento inmunosupresor de base, hubo 3 casos de EI en pacientes en tratamiento con rituximab por conectivopatía asociada y un caso de EI en paciente receptor de trasplante de órgano sólido. En los casos de los pacientes en tratamiento con rituximab la EI fue producida por *E. faecalis* (con foco de origen de la bacteriemia vascular en 2 casos y desconocido en uno); y en el receptor de transplante, por *S. aureus* (cuyo foco de origen fue cutáneo); fallecieron 2 pacientes (el receptor de trasplante y uno de los pacientes en tratamiento con rituximab).

b) Microbiología y embolización sistémica:

Al hablar de los microorganismos responsables de EI y de las complicaciones embólicas, no se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el microorganismo causal de la EI y el desarrollo de embolismos sistémicos ($p=0,652$).

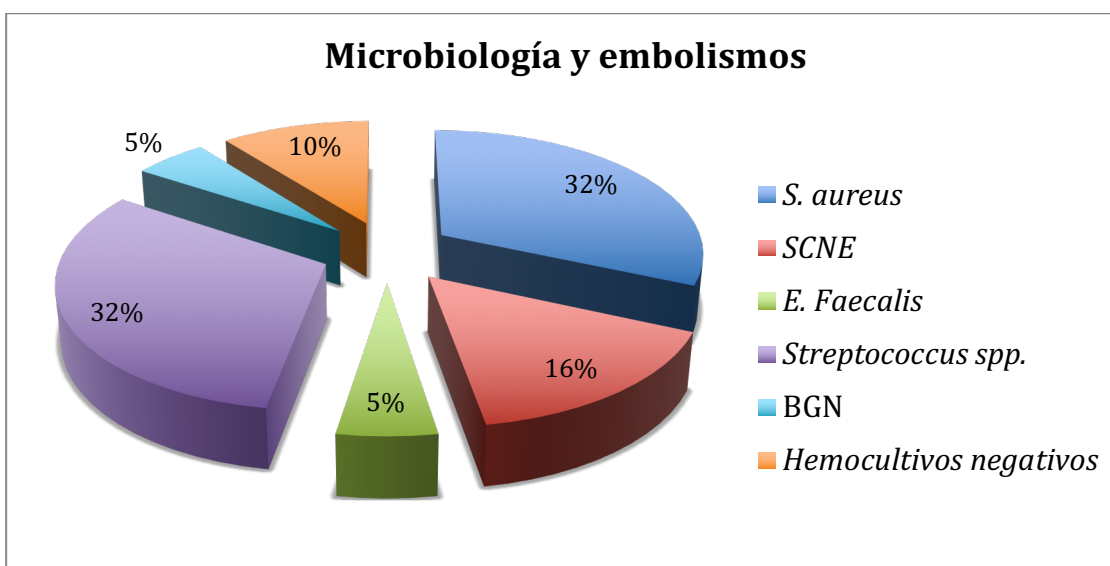
Con respecto a la distribución de microorganismos causantes de EI y el desarrollo posterior de embolia sistémica (n=19), se evidenció como sólo en 6 casos (17,6%) de EI por *S. aureus* presentaron una embolia sistémica, en 3 casos (25%) de las EI por SCNE embolizaron; sólo en un caso (9%) de EI por *Enterococcus* spp. embolizó; en 6 (23%) de los casos de infección estreptocócica; sin ningún caso de embolismo en las EI por el grupo HACEK ni por levaduras (*Candida* spp.); y en 2 (33,3%) de los casos de EI con hemocultivos negativos. (Tabla 23)

Tabla 23. Microbiología y embolización sistémica.

MICROBIOLOGÍA	TOTAL n =101 n (%)	EMBOLISMOS n (% de embolias dentro de cada microorganismo)	p
<i>S. aureus</i>	35 (34,6)	6 (17,6)	0,652
SCNE	12 (11,8)	3 (25)	
<i>E. faecalis</i>	11 (10,8)	1 (9)	
<i>Streptococcus</i> spp.	27 (26,7)	6 (22,2)	
HACEK	2 (1,9)	0 (0)	
Otros BGN	3 (2,9)	1 (33,3)	
BGP	5 (4,9)	0 (0)	
<i>Cándida</i> spp.	1 (0,9)	0 (0)	
Hemocultivos negativos	5 (4,9)	2 (40)	
Total	101	19 (18,8)	

*Todos los embolismos fueron en casos de EI sobre válvula nativa.

Figura 12. Microbiología y embolismos sistémicos (n=19).



c) El por *Staphylococcus aureus* complicaciones y mortalidad asociada. (Tabla 24)

Del total de pacientes con EI, hubo 35 casos en los que se aisló como microorganismo causal de la misma a *S. aureus*. Con respecto a la evolución de los pacientes, en la **tabla 24** se describen las características más importantes.

Tabla 24. Análisis de casos de EI por *S. aureus* factores pronósticos y mortalidad asociada.

Variable	FALLECIDO n= 12 n (%)	VIVO n= 23 n (%)	TOTAL n= 35 n (%)	p
Indicación cirugía	7 (58,3)	10 (43,4)	17 (48,5)	0,404
Recibió cirugía	4 (33,3)	10 (43,4)	14 (40)	0,125
Embolismo	2 (16,6)	4 (17,3)	8 (22,8)	0,875
SAMR	0 (0)	3 (13)	3 (8,5)	0,145
CMI Vancomicina*				0,817
<1	4 (33,3)	7 (30,4)	11 (31,4)	
1-2	8 (66,6)	11 (47,8)	19 (54,2)	

*Hubo 5 casos en los que se desconocía la CMI a vancomicina.

d) Indicación de cirugía y cirugía realizada: (Tabla 25).

Del total de los pacientes de la cohorte a estudio, el 34,6% tenían indicación quirúrgica (n=35), siendo intervenidos finalmente en el 24,7% del total de los pacientes con EI (n=25). Se realizó un análisis bivariante entre las diferentes variables a estudio, si el paciente tenía cirugía indicada y si finalmente se realizó cirugía, evidenciándose:

- Antecedentes médicos, en lo referente al tipo de EI: del total de los pacientes con EI protésica (n=15), el 64% (n= 9) tenían indicación de cirugía, de las cuales finalmente se intervienen el 24% (n=6); del total de los pacientes con EI sobre válvula nativa (n=84) tenían indicación de cirugía el 28,6% (n=24) de las cuales se intervienen finalmente el 72% (n=18); y del total de EI sobre implante endovascular (n=2) el 100% tenían indicación quirúrgica, de las cuales se intervienen el 50% (n=1), (p=0,027). Lo que respecta al resto de comorbilidades solo se evidenció asociación estadísticamente significativa entre precisar cirugía y que finalmente fuera realizada en aquellos pacientes con *diabetes mellitus* (p=0,036) y el tener una valvulopatía previa natural (p=0,003).
- Tratamiento administrado: el 28,5% (n=10) de los pacientes con EI que recibieron una pauta de tratamiento inadecuada tenían indicación quirúrgica, siendo intervenidos finalmente el 20% (n=5) con una asociación estadísticamente significativa (p=0,023).
- Las complicaciones: se evidenció una asociación estadísticamente significativa en relación con la necesidad de realizar cirugía y el desarrollo o empeoramiento de una nueva insuficiencia renal con p = 0,037 (presente en el 72% (n=18) de los pacientes con EI intervenidos); el desarrollo ACV (p<0,001); la esplenomegalia (p=0,012); bacteriemia persistente (el 40% (n=15) tenían indicación y el 44% (n=11) se intervinieron, p<0,001); uso de drogas vasoactivas (p=0,02); y la diseminación de la infección (p=0,021). También se evidenció una asociación estadísticamente significativa con el desenlace final de fallecimiento con p <0,001 (en los intervenidos fallecían el

20% (n=5) y en los que tenían indicación pero no fueron intervenidos el 60% (n=6)).

- La microbiología causal: del total de los pacientes con EI por *S. aureus* (n=35) tenían indicación quirúrgica el 48,5% (n=17), de los cuales se intervienen finalmente el 56% (n=14) y de los pacientes con EI por *Streptococcus* spp. (n=26) tenían indicación quirúrgica el 17,1% (n=6), de los cuales se intervienen finalmente el 20% (n=5), con una asociación estadísticamente significativa (p=0,003). Se evidenció diferencias estadísticamente significativas con respecto a que la EI fuera polimicrobiana p=0,045. (**Tabla 25, figura 13, figura 14**)

Tabla 25. Análisis según indicación de cirugía y cirugía realizada

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	CIRUGÍA NO INDICADA n= 66 n (%)	CIRUGÍA INDICADA NO REALIZADA n= 10 n (%)	CIRUGÍA INDICADA Y REALIZADA n= 25 n(%)	P *
<u>ANTECEDENTES MÉDICOS</u>				
Insuficiencia Renal leve	10 (15,1)	3 (30)	2 (8)	0,383
I. Renal moderada o grave	10 (15,1)	2 (20)	3 (12)	0,383
E. vascular periférica	18 (27,2)	3 (30)	2 (8)	0,125
VIH	3 (4,5)	0 (0)	1 (4)	0,790
ADVP	3 (4,5)	0 (0)	1 (4)	0,790
Enfermedad coronaria	17 (25,7)	3 (30)	5 (20)	0,784
Fibrilación auricular	13 (19,6)	4 (40)	3 (12)	0,171
Insuficiencia cardíaca	16 (24,2)	3 (30)	11 (44)	0,184
Diabetes mellitus	20 (30,3)	6 (60)	4 (16)	0,036
Neoplasia	11 (16,6)	3 (30)	1 (4)	0,116
Fumador	7 (10,6)	0 (0)	1 (16)	0,144
EPOC	17 (25,7)	3 (30)	2 (8)	0,265
Dispositivo intracardiaco	4 (6,06)	1 (10)	3 (12)	0,624
HTA	41 (62,1)	5 (50)	14 (56)	0,709
Dislipemia	34 (51,5)	3 (30)	11 (44)	0,411

Continuación Tabla 25. Análisis según indicación de cirugía y cirugía realizada

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	CIRUGÍA NO INDICADA n= 66 n (%)	CIRUGÍA INDICADA NO REALIZADA n= 10 n (%)	CIRUGÍA INDICADA Y REALIZADA n= 25 n(%)	P *
<u>FACTORES</u>				
<u>PREDISPONENTES</u>				
- Historia previa de EI	3 (4,5)	0 (0)	1 (4)	0,790
- Cardiopatía congénita	2 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0,582
- Cirugía cardiaca previa	8 (12,1)	4 (40)	5 (25)	0,087
- Valvulopatía previa natural	3 (45,4)	3 (30)	7 (28)	0,003
<u>Nuevo vs recidiva</u>				
Nuevo	65 (98,4)	10 (100)	24 (96)	0,670
Recidiva	1 (1,5)	0 (0)	1 (4)	
<u>TIPO DE ENDOCARDITIS</u>				
- EI nativa	60 (90,9)	6 (60)	18 (72)	0,027
- EI protésica	6 (9,1)	3 (30)	6 (24)	
- Implante endovascular	0 (0)	1 (10)	1(4)	
<u>TRATAMIENTO</u>				
Tratamiento antibiótico inadecuado	9 (13,6)	5 (50)	5 (20)	0,023
TOMA DE AAS	20 (30,3)	2 (20)	4 (16)	0,344
TOMA ANTICOAGULACION	15 (22,7)	3 (30)	7 (28)	0,805
<u>COMPLICACIONES</u>				
<u>CLINICAS</u>				
Nueva insuficiencia renal	31 (46,9)	3 (30)	18 (72)	0,037
Embolismos sistémicos	14 (21,2)	2 (20)	3 (12)	0,601
Evento vascular SNC	10 (15,1)	4 (40)	3 (12)	0,000
Fallo cardiaco nueva aparición.	45 (68,1)	9 (90)	22 (88)	0,077
Anomalía conducción	16 (24,2)	2 (20)	5 (20)	0,890

Continuación Tabla 25. Análisis según indicación de cirugía y cirugía realizada

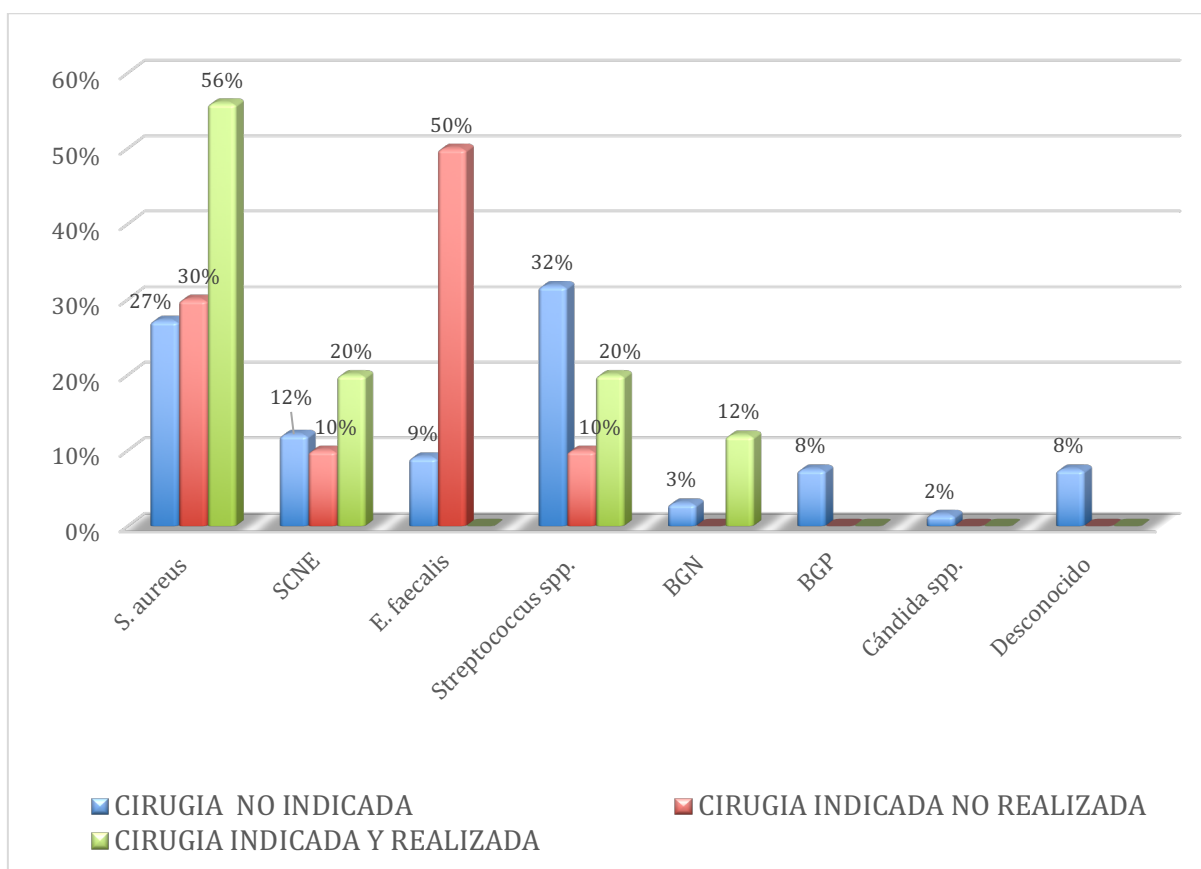
CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	CIRUGÍA NO INDICADA	CIRUGÍA INDICADA	CIRUGÍA INDICADA	P *
	n= 66 n (%)	NO REALIZADA n= 10 n (%)	Y REALIZADA n= 25 n(%)	
<u>COMPLICACIONES</u>				
Fiebre				
- Continua	46 (69,6)	8 (80)	22 (88)	0,183
- Intermitente	20 (30,3)	2 (20)	3 (12)	
Fenómenos vasculares	3 (4,5)	1 (10)	5 (20)	0,069
Esplenomegalia	2 (3,03)	0 (0)	5 (20)	0,012
IAM	1 (1,5)	1 (10)	2 (8)	0,216
Bacteriemia persistente	1 (1,5)	3 (30)	11 (44)	0,000
Ventilación mecánica	12 (18,1)	3 (30)	8 (32)	0,317
Drogas vasoactivas	19 (28,7)	3 (30)	15 (60)	0,020
Shock séptico	28 (42,4)	4 (40)	15 (60)	0,295
Sepsis	35 (53)	6 (60)	12 (48)	0,804
<u>CLASIFICACION DUKE</u>				
- EI posible	11 (16,6)	0 (0)	1 (4)	0,118
- EI definida	55 (83,3)	10 (100)	24 (96)	
Diseminación de la infección	3 (4,5)	3 (30)	2 (8)	0,021
<u>LUGAR DE ADQUISICIÓN</u>				
- Nosocomial	54 (81,8)	6 (60)	22 (88)	0,156
- Adquirido comunidad	12 (18,1)	4 (40)	3 (12)	
<u>MICROBIOLOGÍA</u>				
- S. aureus	18 (27,2)	3 (30)	14 (56)	0,003
- SCNE	6 (9,1)	1 (10)	5 (20)	
- Enterococcus spp.	6 (9,1)	5 (50)	0 (0)	
- Streptococcus spp.	21 (31,8)	1 (10)	5 (20)	
- BGN	2 (3,03)	0 (0)	3 (12)	
- BGP	5 (7,5)	0 (0)	0 (0)	
- Cándida spp.	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	
- Desconocido	5 (7,5)	0 (0)	0 (0)	

Continuación Tabla 25. Análisis según indicación de cirugía y cirugía realizada.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	CIRUGÍA NO INDICADA n= 66 n (%)	CIRUGÍA INDICADA NO REALIZADA n= 10 n (%)	CIRUGÍA INDICADA Y REALIZADA n= 25 n(%)	P *
<u>MICROBIOLOGÍA</u>				
SARM	1 (1,5)	0 (0)	2 (8)	0,088
Polimicrobiana	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0,045
Pauta adecuada	57 (86,3)	5 (50)	20 (80)	0,023
Pauta inadecuada	9 (13,6)	5 (50)	5 (20)	
<u>Éxito vitae</u>	24 (36,3)	6 (60)	5 (20)	0,000

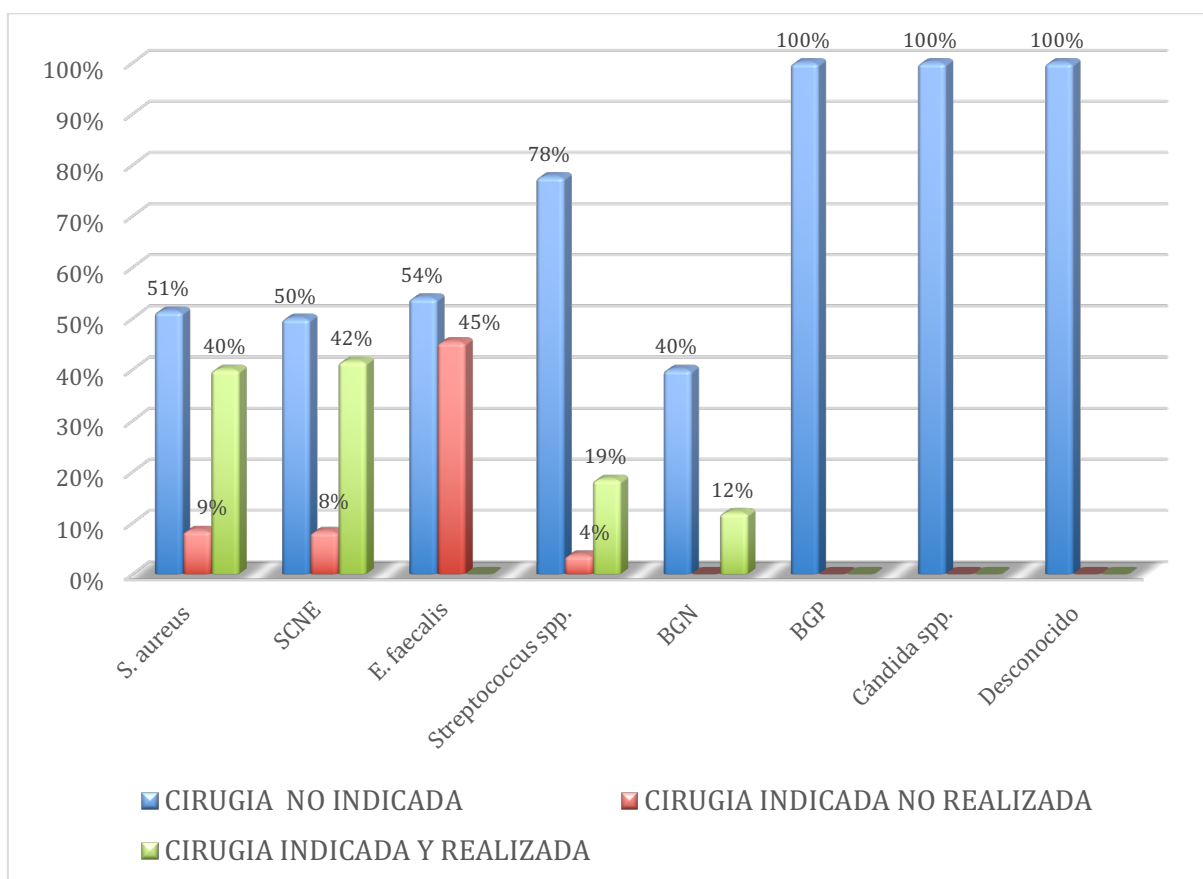
*p valor se obtiene del análisis bivariado entre el grupo de cirugía indicada y no realizada y el grupo de cirugía indicada y finalmente realizada.

Figura 13. Microbiología y cirugía.



*El % de microorganismo que se presenta es el correspondiente dentro del total de cada subgrupo (cirugía no indicada, cirugía indicada no realizada y cirugía indicada y realizada).

Figura 14. Microbiología y cirugía.



**El % de microorganismo que se presenta es el correspondiente dentro del total de cada tipo de microorganismo.

e) Pauta de Tratamiento: (Tabla 26).

En lo referente al tratamiento administrado, la asociación a complicaciones y su evolución: se realizó un análisis de tablas de contingencia, considerándose que la pauta que se le administraba durante toda la duración del tratamiento al paciente era inadecuada en el 18,8% de los casos (n=19). Las características se describen en la **tabla 26**.

En cuanto a la microbiología no se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el microorganismo causal de la EI y la administración de un tratamiento inadecuado (p=0,331).

Con respecto a las complicaciones, se asoció de forma estadísticamente significativa: el desarrollo de fallo cardíaco (p=0,006), la bacteriemia persistente (p=0,003), la necesidad de ventilación mecánica (p<0,001) y de drogas vasoactivas (p<0,001), el shock séptico (p=0,034), la diseminación de la infección (p= 0,019) y el fallecimiento como desenlace final (p=0,002).

Tabla 26: Análisis según pauta de tratamiento.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	TRATAMIENTO INADECUADO N= 19 n (%)	TRATAMIENTO ADECUADO (empírico y/o dirigido) N= 82 n (%)	p
<u>TIPO DE ENDOCARDITIS</u>			
- El nativa	17 (89,5)	67 (81,7)	0,647
- El protésica	2 (10,5)	13 (15,9)	
- El implante endovascular	0 (0)	2 (2,4)	
<u>COMPLICACIONES CLÍNICAS</u>			
Nueva insuficiencia renal	11 (57,9)	41 (50)	0,535
Embolismos sistémicos	3 (15,8)	26 (31,7)	0,167
Evento vascular SNC	3 (15,8)	14 (17,1)	0,547
Fallo cardiaco de "novo"	19 (100)	57 (69,5)	0,006
Anomalía de la conducción	4 (21,1)	19 (23,2)	0,843
Fiebre			
- Continua	12 (63,2)	64 (78)	0,175
- Intermitente	7 (36,8)	18 (22)	0,237
Fenómenos vasculares	1 (5,3)	8 (9,8)	0,536
Esplenomegalia	2 (10,5)	5 (6,1)	0,493
IAM	0 (0)	4 (4,9)	0,326
Bacteriemia persistente	7 (36,8)	8 (9,8)	0,003
Ventilación mecánica	10 (52,6)	13 (15,9)	0,001
Drogas vasoactivas	13 (68,4)	24 (29,3)	0,001
Shock séptico	13 (68,4)	34 (41,5)	0,034
Sepsis	12 (63,2)	41(50)	0,301
<u>CLASIFICACIÓN DUKE</u>			
El posible	3 (15,8)	9 (11)	0,559
El definida	16 (84,2)	73 (89)	0,571
Diseminación de la infección.	4 (21,1)	4 (4,9)	0,019

Continuación Tabla 26: Análisis según pauta de tratamiento.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	TRATAMIENTO INADECUADO N= 19 n (%)	TRATAMIENTO ADECUADO (empírico y/o dirigido) N= 82 n (%)	p
<u>LUGAR DE ADQUISICIÓN</u>			
Nosocomial	5 (26,3)	14 (17,1)	0,353
Adquirido comunidad	14 (73,7)	68 (82,9)	0,345
<u>MICROBIOLOGÍA</u>			
<i>S. aureus</i>	7 (36,8)	28 (34,1)	
<i>SCNE</i>	3 (15,8)	9 (11)	
<i>E. faecalis</i>	2 (10,5)	9 (11)	
<i>Streptococcus spp.</i>	4 (21,1)	23 (28)	0,331
<i>BGN</i>	2 (10,5)	3 (3,7)	
<i>BGP</i>	0 (0)	5 (6,1)	
<i>Cándida spp.</i>	1 (5,3)	0 (0)	
<i>Desconocido</i>	0 (0)	5 (6,1)	
<u>RELACIONADO CON CIRUGÍA</u>			
Indicación de CCV	10 (52,6)	25 (30,5)	0,048
Cirugía realizada	5 (26,3)	20 (24,4)	0,861
<i>Éxitus vitae</i>	12 (63,2)	21 (25,6)	0,002

f) Hemodiálisis: (Tabla 27).

Los pacientes sometidos a hemodiálisis constituyen el 10,9% del total de la población a estudio (n=11). Se realizó un análisis estadístico en el que se comparó como variable dependiente el estar o no en programa de hemodiálisis con las diferentes variables a estudio, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas con respecto:

- Antecedentes médicos: el padecer EPOC (p<0,001), el haber recibido cirugía cardiaca previa (p=0,003).

- Tipo de EI: el padecer EI sobre válvula aórtica (p=0,049).
- Lugar de adquisición: siendo el 45,5% (n=5) de origen nosocomial frente al 15,5% (n= 14) del total de los casos de EI en pacientes no sometidos a hemodiálisis (p=0,017).
- Complicaciones: el desarrollo de fallo cardiaco presente en el 100% de los pacientes en hemodiálisis (p=0,044), y la evolución a shock séptico en el 81,3% de los pacientes en hemodiálisis (p=0,013).
- Microbiología: los principales microorganismos causales fueron *S. aureus*, *S. gallolyticus* y *E. faecalis*, aunque sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a la etiología (p=0,057), aunque si se evidencian diferencias estadísticamente significativas con respecto a mortalidad y el padecer EI por *S. gallolyticus* y *E. faecalis* (p=0,004). (**Tabla 23-1/ 23-2; Figura 15**).
- Mortalidad: se evidencia diferencias estadísticamente significativas con respecto al desenlace final de muerte (p=0,005), falleciendo el 72,7% de los pacientes sometidos a hemodiálisis frente al 30% de los no sometidos.

Tabla 27-1. Análisis según pacientes en Hemodiálisis.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	NO HEMODIÁLISIS N= 90 n (%)	HEMODIÁLISIS N= 11 n (%)	p
ANTECEDENTES MÉDICOS			
- E. vascular periférica	19 (21,1)	4 (36,4)	0,255
- Enfermedad coronaria	20 (22,2)	5 (45,5)	0,092
- Fibrilación auricular	18 (20)	2 (18,2)	0,886
- Insuficiencia cardíaca	24 (26,7)	6 (54,5)	0,056
- Diabetes mellitus	26 (28,9)	4 (36,4)	0,609
- Neoplasia	13 (14,4)	2 (18,2)	0,742
- Fumador	8 (8,9)	0 (0)	0,209
- EPOC	18 (20,2)	4 (36,4)	0,000
- Dispositivo intracardiaco	8 (8,9)	0 (0)	0,303
- HTA	56 (62,2)	4 (36,4)	0,099
- Dislipemia	42 (46,7)	6 (54,5)	0,621

Continuación Tabla 27-1. Análisis según pacientes en Hemodiálisis.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	NO HEMODIÁLISIS N= 90 n (%)	HEMODIÁLISIS N= 11 n (%)	p
<u>FACTORES PREDISPONENTES</u>			
- Historia previa de EI	4 (4,4)	0 (0)	0,476
- Cardiopatía congénita	2 (2,2)	0 (0)	0,618
- Cirugía cardíaca previa	17 (18,9)	0 (0)	0,003
- Valvulopatía previa natural	13 (14,4)	0 (0)	0,177
<u>Nuevo vs recidiva</u>			
Nuevo	88 (97,8)	11 (100)	0,618
Recidiva	2 (2,2)	0 (0)	
<u>TIPO DE ENDOCARDITIS (del total del tipo)</u>			
- EI nativa	75 (83,3)	9 (81,8)	0,844
- EI protésica	13 (14,4)	2 (18,2)	
- Implante endovascular	2 (2,2)	0(0)	
<u>LOCALIZACIÓN</u>			
Aórtica	32 (35,6)	9 (81,8)	
Mitral	46 (51,1)	1 (9,1)	
Tricúspide	7 (7,8)	1 (19,1)	0,049
Pulmonar	3 (3,3)	0 (0)	
Cable Marcapasos	2 (2,2)	0 (0)	
<u>TRATAMIENTO</u>			
Tratamiento antibiótico inadecuado	17 (18,8)	2 (18,1)	0,388
TOMA DE AAS	21 (23,3)	5 (45,5)	0,113
TOMA ANTICOAGULACIÓN	23 (25,6)	2 (18,2)	0,593

Continuación Tabla 27-1. Análisis según pacientes en Hemodiálisis.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	NO HEMODIÁLISIS N= 90 n (%)	HEMODIÁLISIS N= 11 n (%)	p
<u>COMPLICACIONES CLÍNICAS</u>			
Embolismos sistémicos	19 (21,1)	0 (0)	0,091
Evento vascular SNC	15 (16,7)	2 (11,8)	0,879
Fallo cardiaco de "novo"	65 (72,2)	11 (10,9)	0,044
Anomalia de la conducción	21 (23,3)	2 (18,2)	0,701
Fiebre			
- Continua	67 (74,4)	9 (81,8)	0,593
- Intermitente	23 (25,6)	2 (18,2)	
Fenómenos vasculares	9 (10)	0 (0)	0,272
Esplenomegalia	7 (7,08)	0 (0)	0,338
IAM	4 (4)	0 (10)	0,476
Bacteriemia persistente	14 (15,6)	1 (9,1)	0,569
Ventilación mecánica	22 (24,4)	1 (9,1)	0,252
Drogas vasoactivas	34 (37,8)	3 (27,3)	0,495
Shock séptico	38 (42,2)	9 (81,8)	0,013
Sepsis	48 (53,3)	5 (45,5)	0,621
<u>CLASIFICACION DUKE</u>			
- EI definida	78 (86,1)	11 (100)	0,197
- EI posible	12 (13,3)	0 (0)	
Diseminación de la infección.	8 (8,9)	0 (0)	0,303
<u>LUGAR DE ADQUISICIÓN</u>			
- Nosocomial	14 (15,6)	5 (45,5)	
- Adquirido comunidad	76 (84,4)	6 (54,5)	0,017

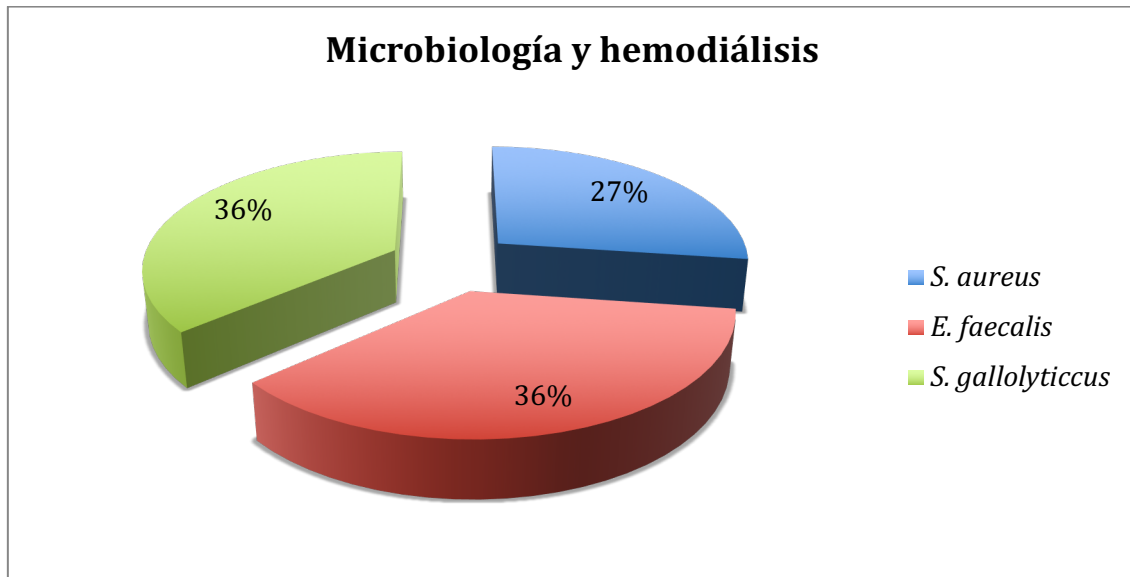
Continuación Tabla 27-1. Análisis según pacientes en Hemodiálisis.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	NO HEMODIÁLISIS N= 90 n (%)	HEMODIÁLISIS N= 11 n (%)	p
<u>MICROBIOLOGÍA</u>			
- <i>S. aureus</i>	32 (35,5)	3 (27,3)	0,057
- SCNE	12 (13,3)	0 (0)	
- <i>E. faecalis</i>	7 (7,8)	4 (36,4)	
- <i>Streptococcus spp.</i>	23 (25,6)	4 (36,4)	
- <i>S. gallolyticus</i>	3 (3,3)	4 (36,4)	
- BGN	5 (5,6)	0 (0)	
- BGP	5 (5,6)	0 (0)	
- <i>Cándida spp.</i>	1 (1,1)	0 (0)	
- Desconocido	5 (5,6)	0 (0)	
Cirugía Indicada	30 (33,3)	5 (45,5)	0,425
Realizada	22 (24,4)	3 (27,3)	0,837
<u>Éxito vitae</u>	27 (30)	8 (72,7)	0,005

Tabla 27-2. Análisis de mortalidad asociada a microbiología y hemodiálisis en pacientes con EI.

MICROBIOLOGÍA	TOTAL N=11 n (%)	HEMODIALISIS y FALLECIDO N=8 n (%)	P
<i>S. aureus</i>	3 (27,3)	0 (0)	0,004
SCNE	0 (0)	0 (0)	
<i>E. faecalis</i>	4 (36,4)	4 (50)	
<i>Streptococcus spp.</i>	4 (36,4)	4 (50)	
<i>S. gallolyticus</i>	4 (36,4)	4 (50)	
BGN	0 (0)	0 (0)	
BGP	0 (0)	0 (0)	
<i>Cándida spp.</i>	0 (0)	0 (0)	
Desconocido	0 (0)	0 (0)	

Figura 15. Microbiología y hemodiálisis.



g) Derivación a centro de referencia:

Las características de los pacientes que precisan derivación a otro centro de referencia, en este caso al H. U. Virgen de la Arrixaca (HUVA), son las mismas que las descritas en los pacientes que finalmente recibieron cirugía, puesto que fueron únicamente estos los que se trasladaron al hospital de referencia.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN.

6.1. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la cohorte.

- **Características epidemiológicas de la cohorte.**

La población con diagnóstico de EI ha evolucionado a lo largo de los años tal y como se describe en la literatura, pasando de ser una infección característica de pacientes jóvenes con valvulopatía ó adictos a drogas por vía parenteral a pacientes con edad avanzada, múltiples comorbilidades y con patología valvular degenerativa.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Estos rasgos quedan también patentes en nuestra casuística.

En nuestra serie vemos que lo habitual en el periodo de estudio es que haya de 2-4 casos por año, llegando a 6-8 en algún año y destacando 2014 y 2015 con 11 casos anuales. En la literatura, en hospitales de 2º nivel el número de casos anuales es similar al descrito en nuestra cohorte.^{198,199} **(Figura 3)**

Al hablar sobre la evolución epidemiológica en los últimos 40 años de la etiología en las cohortes de pacientes con EI cabe destacar el cambio en la prevalencia de **los usuarios de drogas por vía parenteral (ADVP)**, que representaban en la década de los ochenta y noventa el 25% del total frente al porcentaje actual, que ha sufrido un descenso del 50%.²⁰⁰⁻²⁰² En nuestra cohorte el número de pacientes ADVP es del 4%, menor al publicado en otras series,²⁰⁰⁻²⁰² la mayoría de los casos se registran en los primeros 5 años de estudio (2000-2005), estando todos ellos asociados a infección VIH. Con respecto a la microbiología, los pacientes ADVP se caracterizan por un riesgo aumentado de bacteriemias relacionadas con el uso de jeringuillas, la ausencia de asepsia en la venopunción así como la contaminación de la droga y la mayor tasa de colonización nasal por *Staphilococcus aureus*, siendo mas frecuentes las infecciones estafilocócicas y por flora orofaríngea, como *Haemophilus parainfluenzae*, *Eikenella corrodens* y

Streptococcus spp. En nuestra cohorte el 75% (3/4) de los casos eran de etiología por *S. aureus* y el 25% por *H. parainfluenzae*, similar a lo publicado en la literatura²⁰⁰⁻²⁰². La EI de los ADVP se caracteriza además por afectación de cavidades derechas principalmente tricuspídea, siendo esta la localización en el 75% de los casos de nuestra cohorte. **(Tabla 3 y 4)**

Los pacientes con EI de nuestra cohorte se caracterizan por una mediana de edad 64,5+/- 16 años (rango 16-88), predominando los hombres (68,3%) con una relación 2:1 **(figura 4)**, similar a la descrita en otras series^{178, 195-197}. La mediana del índice de comorbilidad de Charlson simple es de 1 (RIQ 16) y modificado por la edad de 4 (RIQ 3), destacando el hecho de que el índice de Charlson es > 3 en el 31,6% mientras que el ajustado por edad es > 6 en el 76,2%, debido al peso del factor edad de la población de la cohorte **(tabla 3)**. Nuestra mortalidad es elevada, del 34,7% (n=35), con una tasa de secuelas del 18% (n=19) (no se analizaron las secuelas en los 35 pacientes que fallecieron), siendo moderadas en 11/12 de los casos y en ningún caso grave. **(Tabla 1)**

- **Comorbilidades de la cohorte y subgrupos de pacientes.**

Entre las comorbilidades previas a la EI mas frecuentes de la cohorte de pacientes destacan: los factores de riesgo vascular como hipertensión arterial (59,4%), dislipemia (47,5%) y la *diabetes mellitus* (29,7%), seguidos de la patología cardiaca, presentando el 35,6% algún tipo de valvulopatía predisponente (principalmente degenerativa), el 29,7% insuficiencia cardiaca crónica, el 24,8% enfermedad coronaria y el 19,8% fibrilación auricular o flutter **(Tabla 3)**. La presencia de estas comorbilidades al igual que en otras series, está en relación con el envejecimiento de la población.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷

En cuanto al **subgrupo de pacientes en hemodiálisis** de nuestra cohorte, supone el 10,9% del total (n=11). Es de destacar el hecho de que dichos pacientes se caracterizan por la inmunodeficiencia asociada a la enfermedad renal crónica junto con la presencia de calcificaciones valvulares secundarias a la alteración del

metabolismo fosfocálcico y la presencia de accesos vasculares continuos que aumentan el riesgo de bacteriemia y con ello el de EI.²⁰³ Dentro de nuestro subgrupo la válvula afectada con mas frecuencia era la aórtica (81,8%; 9/11; p=0,049). También destaca como cabría esperar que el lugar de adquisición de la EI fue nosocomial en el 45,5% de los casos (5/11) frente al 15,5% de la cohorte general (p=0,017). La microbiología responsable de los casos de EI en este subgrupo fue *S. aureus*, *Streptococcus gallolyticus* y *Enterococcus faecalis*. La mortalidad asociada fue del 72% (8/11) frente al 34,5% de la cohorte general (p=0,005) (**tabla 27; figura 15**). En comparación con los estudios publicados de EI en pacientes en hemodiálisis el principal microorganismo causal es *S. aureus* (52-64%) asociado a la manipulación habitual en estos pacientes de los accesos vasculares venosos, con una mortalidad asociada elevada de entorno al 60%; a diferencia de nuestra cohorte la afectación de válvulas izquierdas es rara, suele afectarse principalmente la válvula tricúspide (80-100%) en estos pacientes²⁰³⁻²⁰⁶. Debido a la elevada mortalidad de este subgrupo (aunque con la limitación de un pequeño tamaño muestral), sería de interés la mejoría de las medidas preventivas (tales como el uso y manejo de catéteres de hemodiálisis) y el diagnóstico precoz en este subgrupo para mejorar la mortalidad asociada.

Dentro de nuestra cohorte destaca la presencia de **neoplasia** asociada en el momento diagnóstico en 15 casos (14,8% del total), siendo un tumor sólido en 11/15 casos, leucemia en 2/15 y pólipos colónicos en 2/15. Dentro de las neoplasias sólidas el 75% se trata de carcinoma de colon (**tabla 22-1**). El microorganismo causal en orden de frecuencia era en el 33,3% *S. aureus* (5/15), seguido de *Corynebacterium striatum* en el 20% (3/15), *S. gallolyticus* en el 13,3% (2/15) y *E. faecalis* en el 13,3% (2/15) de los casos (**tabla 22-2, 22-3; figura 10 y 11**). En los casos en los que el microorganismo responsable era *C. striatum* (n=3), los pacientes presentaban una neoplasia vesical subyacente; esta etiología microbiológica puede estar relacionada con la cistitis hemorrágica presente en estos pacientes bien por la misma neoplasia o asociada a radioterapia^{207,208}. Con respecto a la asociación de determinado tipo de neoplasia y la EI por determinado microorganismo hay pocas series publicadas en la literatura²⁰⁹⁻²¹² aunque si es bien conocida la asociación entre bacteriemia por *S. gallolyticus spp. gallolyticus* con neoplasia de colon y debe

sospechase siempre ante su aislamiento; no tanto lo es con *E. coli*, aunque recientes estudios^{207,208,213} demuestran la asociación de afectación colónica por ambas bacterias como posibles inductores de lesiones premalignas así como de un aumento de la permeabilidad vascular que facilitaría su paso al torrente circulatorio con la subsiguiente bacteriemia y riesgo de EI; tal es así que se recomienda en estos pacientes la realización de estudios digestivos (colonoscopia/TAC) para descartar patología colónica. Aún así en nuestra cohorte el principal microorganismo responsable de EI fue *S. aureus* (de los 5 casos, 2 de ellos fueron secundarios a infección asociada a catéter en pacientes en tratamiento quimioterápico y de origen nosocomial, en resto el foco fue cutáneo y de origen comunitario). Más recientemente se han publicado trabajos que analizan la necesidad de recomendar estudios digestivos en pacientes con *Enterococcus* spp. sin foco conocido dada su asociación con neoplasia digestiva (principalmente colónica), urinaria y hematológica.²¹⁴⁻²¹⁸ En nuestra cohorte no se investigó sistemáticamente este subgrupo de pacientes.

La mortalidad asociada fue del 60% (9/15) frente a 34% en la cohorte general. Presentaban indicación quirúrgica el 26,7% (4/15) frente al 34,6% de la cohorte general, aunque solo se realizó intervención quirúrgica en el 6,6% (1/15), siendo el motivo de desestimar la cirugía la negativa del paciente o la familia, el estado de la neoplasia de base y la mala situación clínica del paciente en el momento de la indicación. **(Tabla 22-2)**

De los 15 casos con neoplasia, todos estaban diagnosticados previamente, sin ningún nuevo diagnóstico a raíz del episodio de EI, debido a la ausencia de estudio de posible neoplasia oculta, siendo una limitación de nuestro estudio y un punto de mejora. Sería importante, en base a las recientes recomendaciones, hacer un estudio sistemático de pacientes con EI y determinadas etiologías, para lo cual debemos definir protocolos y grupos de trabajo en nuestro hospital.

En referente a los pacientes con tratamiento inmunosupresor de base, solo hubo un caso de EI en paciente receptor de trasplante de órgano sólido, y 3 pacientes en tratamiento con rituximab (anti CD20, deplector de células B) por conectivopatía asociada, sin describirse en la literatura la asociación del uso de rituximab y el desarrollo de EI.²¹⁹ En los 3 casos en tratamiento con rituximab la EI

fue producida por *E. faecalis* (de foco vascular en 2 casos y desconocido en un caso), y en el receptor de trasplante, por *S. aureus* (cuyo foco de origen fue vascular cutáneo). En 2 de los casos el paciente falleció (1 en tratamiento con rituximab y el otro en el receptor de trasplante).

- **Lugar de adquisición, factores predisponentes para su desarrollo y tipos de endocarditis infecciosa:**

Es importante destacar en relación a la evolución en las EI el aumento de la edad media de la población que la padece, siendo > 60 años en más del 50% de los casos, condicionado por una mayor prevalencia tanto de valvulopatía degenerativa mitroaórtica como de comorbilidades de base y con ello la necesidad de realización de intervenciones o procedimientos invasivos diagnóstico/terapéuticos que aumentan el riesgo de desarrollar una bacteriemia y secundariamente una EI. Debido a lo previamente comentado se ha modificado por tanto el perfil de los pacientes con EI, adquiriendo una mayor representación en los últimos años los casos de EI de adquisición nosocomial, pasando de un 3-4% en la década de los 80 al 30% o superior en los últimos años.^{220,221} Además aparece un nuevo concepto de adquisición en relación con los cuidados sanitarios o nosohusual en pacientes no hospitalizados pero que están en contacto con el sistema sanitario (hospital de día, centros de hemodiálisis, cuidados de enfermería extrahospitalarios, uso de terapias antibióticas domiciliarias, etc..) en los que el riesgo de bacteriemia es mas elevado, suponiendo entre un 10-34% de los casos en las distintas series.^{196,222-224} Todo ello ha condicionado un cambio en la microbiología, aumentando los casos en pacientes con mas comorbilidades de *S. aureus* con el consiguiente aumento de la mortalidad. Con respecto a nuestra cohorte el porcentaje de casos de adquisición nosocomial (n=17; 16,8%) es algo menor que lo descrito en otras series (en posible relación con el menor número de maniobras invasivas que se realizan en nuestro centro en comparación con hospitales de tercer nivel), al igual que los casos en relación a cuidados sanitarios (n=6; 5,9%) también inferior a lo publicado en la literatura^{195,196, 220-224} **(Figura 6)**.

En referente a las maniobras invasivas previas, como hemos mencionado, en nuestra cohorte se evidencia un bajo porcentaje de las mismas (19,8%) en comparación con otras series, lo que se asocia a un menor número de casos de EI de origen nosocomial y nosohusual. Las maniobras mas frecuentes fueron vasculares (implante de dispositivos intracardiacos, canalización de catéteres periféricos, centrales o de hemodiálisis), seguidas de las manipulaciones dentales, de la vía urinaria y otros procedimientos como trombectomía mecánica y cirugía previa (3,9%) **(Tabla 4)**. En ninguno de los casos se encontró un registro en las historias clínicas de los pacientes, de información sobre la administración o no de profilaxis previa a estos procedimientos, lo que representa una limitación de nuestro estudio y por tanto un punto de mejora a desarrollar (protocolos y grupos de trabajo).

Al hablar de los factores predisponentes al desarrollo de EI, en la literatura¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ se encuentran factores puramente cardiológicos pero con una modificación a lo largo de las décadas del espectro de cardiopatías predisponentes, de tal forma que ha disminuido el número de casos de cardiopatía congénita o reumática y aumentado el de las valvulopatías degenerativas al igual que en nuestra cohorte (20,8% de valvulopatías degenerativas frente al 7,9% de valvulopatía reumática y un 2% de la congénita). Así mismo se describe en la literatura¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ un aumento progresivo de los episodios de EI en los pacientes sin cardiopatía de base conocida tal y como ocurre en nuestra cohorte en la que representan un alto porcentaje (64,4%), aunque podría considerarse como un error de registro ya que al ser un estudio prospectivo, en muchos casos simplemente se desconocía si había o no valvulopatía, ó no se recogía en la historia clínica. **(Tabla 4)**

Otro de los puntos a tener en cuenta como factor predisponente y emergente para padecer EI es el relacionado con el implante de dispositivos cardíacos, marcapasos y desfibriladores automáticos (n=3)**(tabla 4)**, puesto que se trata de pacientes con múltiples comorbilidades y una edad avanzada, presentando en nuestra serie en un 76,2% de los casos un índice de Charlson modificado superior a 3. El hecho de ser pacientes con enfermedades de base, predispone a un contacto mas frecuente con los cuidados sanitarios y en relación con la propia manipulación o técnica invasiva, de tal forma que la mayor parte de estos casos de EI son

secundarios a infección por *S. aureus* o SCNE. En nuestro hospital en estos enfermos se realiza profilaxis con linezolid, y la casuística de infecciones relacionadas con dichos implantes no ha sido estudiada. Se estima que la tasa de implante de marcapasos convencionales en el último año en España es de 820/millón de habitantes, con una tasa en la Región de Murcia mucho menor (626/millón de habitantes)²²⁵; con una incidencia de infección descrita en la literatura²²⁶ de 1-3 por 1.000 dispositivo-año. Es por tanto importante extremar las medidas preventivas en el procedimiento de implante, desde higiene de manos a profilaxis antibiótica adecuada y guiada por la microbiología del área.

En lo referente a la afectación valvular, en nuestra cohorte la mayoría de las EI afectan a válvulas nativas (83%), seguido de la afectación valvular protésica (14%), siendo en nuestro caso el porcentaje de endocarditis protésica precoz menor que en las series publicadas (16,6%)¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ (en posible relación con el hecho de no disponer de cirugía cardiaca en nuestro centro y que ante cualquier problema en los primeros meses tras intervención quirúrgica los pacientes acudían al hospital de referencia). En el caso de las EI sobre DAI/marcapasos en nuestra cohorte representan el 2% (el bajo porcentaje de EI sobre DAI/marcapasos en nuestro centro puede estar en relación con el tipo de profilaxis que se utiliza durante su implante), y los episodios de EI mixta solo representan el 1%, con un caso de afectación concomitante valvular e implante cardiaco. **(Tabla 2)**

Con respecto a la localización de la afectación valvular en nuestra cohorte, la mayoría de las EI son izquierdas, siendo la afectación mitral la predominante (46,5%) seguida de la aórtica (40,5%), hubo 8 casos de afectación multivalvular (8%), registrándose únicamente 6 casos de afectación tricúspide (6%), representando porcentajes similares a la literatura publicada.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Los casos de EI derechas suponen el 9% siendo la afectación tricuspídea la mas frecuente (6%) y registrándose solo 3 casos de EI con afectación de la válvula pulmonar, en posible relación con que estos casos suelen presentarse en un perfil específico de paciente (ADVP, portadores de catéteres o dispositivos endocavitarios y en pacientes con cardiopatía congénita). En nuestra cohorte, los episodios de endocarditis derechas se dieron en pacientes ADVP y dos casos en portadores de cable de marcapasos, pero

hubo 3 casos sin registro de ningún dato epidemiológico o factor recogido en la historia clínica que explicará el episodio de EI derecha. **(Tabla 2)**

6.2. Prevalencia de los Criterios Clínicos Menores De Duke.

La EI se caracteriza por ser una enfermedad con manifestaciones muy heterogéneas, cuyo diagnóstico es sindrómico basado en el cumplimiento de los criterios de Duke modificados. Uno de los principales problemas que presenta esta entidad es el diagnóstico tardío con un aumento de la mortalidad debido a su presentación atípica o enmascarada por otras enfermedades concomitantes.

Los criterios de Duke modificados se utilizan como apoyo al diagnóstico de EI, combinando criterios clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos, presentando una sensibilidad y especificidad superior al 80%^{4,5,6}. En nuestra cohorte el 88% de los casos cumplían criterios definitivos y un 12% se clasificó como EI posible **(Tabla 2)**. En lo referente a los criterios menores de Duke, en nuestra cohorte la fiebre estaba presente en el 100% de los pacientes, sin embargo los fenómenos vasculares solo se evidenciaron en el 8,9%, presentándose en orden de frecuencia: petequias (6,9%), manchas de Janeway (5,9%), hemorragias en astilla (2,9%), y hemorragia conjuntival (1,9%); sin hallazgos en ninguno de ellos de nódulos de Osler y manchas de Roth **(tabla 5)**, pudiendo estar subestimada su prevalencia por la falta de exploración sistemática de los pacientes o de registro adecuado en la historia clínica. En la literatura¹⁹⁵⁻¹⁹⁷, la fiebre está presente en el 83,4% y con respecto a los fenómenos vasculares la prevalencia es similar a la de nuestra cohorte presentando: manchas de Janeway en el 2,4%, hemorragias en astilla en el 2,3%, nódulos de Osler en el 1,9% y manchas de Roth en el 1%.

La presencia de fenómenos inmunológicos de EI es poco frecuente, al igual que se describe en otras series publicadas en la literatura.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Solo el 1,9% presentó glomerulonefritis (confirmada mediante biopsia), y con respecto al factor reumatoide, no se pudo evaluar ya que en la mayoría de los casos no se determinó **(Tabla 5)**.

Tras lo previamente comentado, se refleja como el diagnóstico en la actualidad de EI va a estar basado en los criterios mayores, hemocultivos y pruebas de imagen ecocardiográficas, tomando cada vez más peso estas últimas asociadas a la aparición de nuevas técnicas de imagen, y con ello, disminuyendo en importancia los criterios clásicos menores. Además muchas veces los pacientes consultan en fases más precoces, en las que estos hallazgos no son evidentes o aún no se han desarrollado. Cabe destacar, que el avance en técnicas diagnósticas microbiológicas y el aumento de la disponibilidad de las pruebas de imagen cardiacas, podría condicionar que se pase por alto la recogida de antecedentes cardiológicos de la historia clínica así como la exploración física sistemática y detallada del paciente con EI.

6.3. Diagnóstico de Endocarditis: rendimiento de pruebas microbiológicas y estudio ecocardiográfico.

a) Rendimiento de las pruebas microbiológicas.

Uno de los factores fundamentales tanto para realizar el diagnóstico como para dirigir el tratamiento y disminuir la morbimortalidad asociada va a ser identificar el microorganismo causal de la EI, siendo de gran importancia la extracción de los hemocultivos (HC) de forma rutinaria antes de la administración de antibioterapia, con lo que se consigue la identificación del patógeno causal en más del 90% de los casos^{6,29}. En nuestra cohorte se extrajeron hemocultivos en el 100% de los pacientes, la mediana de nº de hemocultivos positivos fue de 6 y el 18,8% (n=19) de los pacientes tenían bacteriemia persistente superior a la publicada en la literatura (8-12%)¹⁹⁵⁻¹⁹⁷; solo fueron negativos en el 4,9% (n=5) de los casos, en lo que probablemente intervino la administración previa de antibióticos (en el 11,8%) registrada en la historia clínica (en todos los pacientes con HC negativos, se había administrado antibioterapia previa a su extracción). La casuística de hemocultivos negativos en las series publicadas varía ampliamente, llegando a suponer hasta el 30% de los casos^{159,195-197}. Entre los posibles motivos de su negatividad se encuentran: el uso de antibioterapia previa a la extracción de los

mismos con lo que se disminuye su rentabilidad, las infecciones fúngicas o por microorganismos que no pueden cultivarse con los métodos habituales (*C. burnetii*, *Bartonella* spp. o *Chlamydia* spp.). En aquellos casos en los que los hemocultivos son negativos, se debe completar el estudio microbiológico mediante serologías, así como procesar otras muestras distintas para cultivo e incluso histología. En nuestra serie se realizó estudio serológico solo en el 10% de los pacientes (siendo todos negativos) y en el 100% de los 5 casos con hemocultivos negativos, de ellos ninguno fue intervenido (no pudiéndose realizar PCR valvular para el diagnóstico microbiológico, técnica que se realiza en nuestro hospital de referencia desde 2014 a todos los casos con EI con hemocultivos negativos; siendo por tanto importante que se establezcan redes regionales que informen al equipo de EI del centro de referencia cuando se traslade un paciente para valoración por CCV desde su centro de origen). Con respecto a la histología fue difícil la recogida de la información, puesto que los pacientes que precisaban de intervención quirúrgica eran derivados al centro de referencia (perdiéndose parte de la información), donde además nos consta que con frecuencia no se remiten muestras a anatomía patológica, siendo otro punto de mejora. **(Tabla 7)**

Con respecto a la etiología de nuestra cohorte, los principales microorganismos responsables de casos de EI fueron: *S. aureus* (34,6%), *Streptococcus* spp. (26,7%) (dentro de los cuales *S. gallolyticus* suponía el 7,9%) y *E. faecalis* en tercer lugar (10,8%) **(tabla 8)**, a diferencia de las series publicadas en las que *Streptococcus* spp. es el principal (24-25%)(con menor prevalencia de EI por *S. gallolyticus* (6%)) seguido de *S. aureus* (23%) y *E. faecalis* (12-13%)¹⁹⁵⁻¹⁹⁷, destacando como el principal microorganismo asociado a mortalidad en nuestra cohorte es *E. faecalis* (72,7% de los casos de EI por *E. faecalis* fallecía) siendo superior a la publicada en la literatura,^{42,43,227} en la cual el principal microorganismo asociado a mortalidad es *S. aureus* (36-37%)(con una mortalidad asociada a *E. faecalis* del 10% a diferencia de nuestra cohorte).

Al hablar de la microbiología causal de la EI, en la literatura se refleja que se ha producido un cambio evolutivo con respecto al perfil microbiológico^{6,195-197}. Con respecto a las infecciones estafilocócicas se observaban relacionadas con

infecciones comunitarias y asociadas a pacientes ADVP; el aumento del contacto sanitario, hospitalario y extrahospitalario secundario a manipulaciones vasculares, la hemodiálisis y el implante de dispositivos cardiacos han hecho que la prevalencia de las EI producidas por *S. aureus* o SCNE aumente de tal forma que actualmente se considera la principal causa de EI. En nuestra cohorte, las infecciones estafilocócicas suponen el 34,6%, similar a lo publicado, aunque los casos de EI por SAMR es del 2,9% (3/35 casos), con respecto a la CMI de vancomicina: ésta era > 1 en el 18,8% del total de los *S. aureus* aislados, no encontrándose ningún caso de CMI > 2 ; de dichos aislamientos el 66,6% de los pacientes con EI por *S. aureus* y CMI > 1 fallecieron; en comparación con el 33,3% de mortalidad asociada en caso de CMI < 1 (**tabla 24**). La baja prevalencia de SAMR y nula de SAMR con CMI > 2 en nuestro centro de segundo nivel, debe ser tenida en cuenta a la hora de diseñar protocolos de tratamiento empírico y reafirma la opinión²²⁸ de que los centros hospitalarios deben contar con protocolos locales que reflejen los datos microbiológicos de la zona, ya que no necesariamente serán superponibles a los de hospitales de 3º nivel. En este sentido en la literatura^{229,230}, en un artículo de Cervera *et al* (2014)²²⁹ se evidencia una asociación estadísticamente significativa entre CMI a vancomina $> 1,5$ y la mortalidad ($p=0,02$), mientras que en el artículo de Pericas *et al* (2017)²³⁰ no se evidencia asociación significativa, por lo que no está claro la asociación real de la CMI a vancomicina a mortalidad, necesitando más estudios al respecto. Aun así, las considerables tasas de fracaso terapéutico y la influencia de la susceptibilidad a vancomicina en el pronóstico, tanto de los episodios causados por cepas resistentes como sensibles a meticilina, ha conducido a la búsqueda de nuevos esquemas terapéuticos; de tal forma que con una recomendación IIC, se recomienda la asociación de daptomicina a cloxacilina en casos de bacteriemia persistente detectada, especialmente en aquellos casos en los que la CMI a vancomicina es $> 1,5$ (medida mediante E-test).²²⁸ A esta realidad se le intenta dar consistencia con el diseño de proyectos PROA locales. En nuestra región se están diseñando protocolos regionales pero se insta a cada centro a disponer del propio local, con sus matices particulares. (**Tabla 8; tabla 20-2; tabla 24**)

En lo referente a los casos por SAMR ($n=3$), su origen es nosocomial en el 75% ($n=2$) de los casos, considerándose como comunitario un caso de EI con

afectación de válvula pulmonar en paciente con neumonía con SAMR previa, en el cual al revisar la historia previa había tenido múltiples ingresos en el año previo pudiendo ser portador de SAMR. Cabe destacar que no hubo ningún fallecimiento en los casos por SAMR. **(Tabla 20-2)**

Los SCNE suponen el 11,8%, algo menor en comparación con lo publicado en la literatura¹⁹⁵ (15-17%). **(Tabla 8)**

En cuanto a las infecciones por *Streptococcus* spp. suponen el 26,7%, situándose en 2º lugar en frecuencia en nuestra cohorte, dentro de los cuales el grupo *viridans* es el más habitual, con una frecuencia de *S. gallolyticus* del 7,9% similar a lo publicado en otras series **(tabla 8)**, en los cuales no se realizó estudio de neoplasia oculta a pesar de su asociación con enfermedades digestivas, poliposis colónica y neoplasia colorrectal como se ha demostrado en la literatura publicada²⁰⁹⁻²¹². Como ya hemos comentado previamente, debemos sistematizar en los protocolos de EI de nuestro hospital, la necesidad de realizar los estudios complementarios digestivos en estos casos.

Como tercer microorganismo causal se encuentran los enterococos (10,8%), siendo todos ellos *E. faecalis*, sin resistencia a ampicilina, y con resistencia de alto nivel a gentamicina del 18%, inferior a lo publicado en la literatura, en la que llega a alcanzar el 60%^{42,43,227} **(Tabla 8)**. La importancia del incremento de EI por *Enterococcus* spp. viene determinada por el hecho del aumento de los casos de EI nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios, el aumento de la edad de los pacientes y de las comorbilidades de base, suponiendo un aumento de maniobras invasivas entre las que destacan el sondaje vesical y los catéteres intravasculares. Como hemos dicho, recientemente se han publicado trabajos que analizan la necesidad de realizar pruebas diagnosticas abdominales en estos pacientes²¹⁴⁻²¹⁸. En nuestra cohorte no se realizó ningún estudio abdominal en estos pacientes y en el seguimiento al año tras al diagnóstico de los casos de EI por *E. faecalis* que no fallecieron no hay registro de neoplasia digestiva ni recidiva de EI. Sistematizar el estudio de estos pacientes debe ser objeto de los protocolos de nuestro centro.

Las EI por bacilos gram negativos suponen el 4,7% de nuestra cohorte (*E. coli* en el 2,9% y *H. influenzae* en el 1,9%) de las cuales el 60% (n=3) eran nativas y el 40% (n=2) eran protésicas, con una mortalidad asociada del 25% (n=1), precisando cirugía el 12% (n=3), en cuanto al patrón de resistencia no hubo ningún caso de BLEE; similar al porcentaje registrado en las series publicadas (5-6%), con un 5% de casos asociados a válvula nativa y un 5% a protésica^{47,48,195-197} **(Tabla 8; tabla 9; tabla 20-2)**.

El 5% (n=5) fue debido a bacilos gram positivos (*C. striatum*), con una prevalencia mayor a lo publicado en la literatura¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ (1-2%), asociado a neoplasia vesical y con una mortalidad en nuestra cohorte del 40%. **(Tabla 8; tabla 9; tabla 20-2)**

Las EI por levaduras tienen en la literatura^{51-53,195-197} una prevalencia de 2,4% y sin diferencias en cuanto al tipo de válvula afectada y constituyen un factor de riesgo de mal pronóstico y mortalidad. En nuestra serie solo hubo un caso (1%) por *Candida* spp. (*C. albicans*), el cual falleció. **(Tabla 8; tabla 9; tabla 20-2)**

b) Rendimiento de la Ecocardiografía.

La ecocardiografía supone un elemento fundamental en el diagnóstico de EI, tanto la ecocardiografía transtorácica (ETT) como la ecocardiografía transesofágica (ETE), recomendándose en el caso de alta sospecha la realización de ETE e incluso de las nuevas pruebas de imagen disponibles en la actualidad, tales como SPECT y 18-desoxifluoroglucosa- PET/TC, sobre todo en los casos de sospecha de valvulopatía protésica.^{6,29,63-66,78}

En nuestra cohorte de pacientes la ETT se hizo en el 99% de los casos (solo hubo un caso en el que se realizó directamente ETE), fue negativa en 38 de ellos (37,6%), realizándose posteriormente una ETE (dada la alta sospecha clínica) con resultados que confirmaron el diagnóstico. Se realizó en el 92% ETE a pesar de resultados positivos en ETT, para confirmar el diagnóstico y descartar complicaciones asociadas no visibles en ETT; en los casos en los que no se realizó

ETE (8%) fue porque el clínico no consideró necesario completar el estudio, o por la mala situación clínica del paciente que contraindicaba su realización. Las lesiones que con mas frecuencia se observaron fueron las vegetaciones y las insuficiencias valvulares. Tanto las ETT como las ETE en nuestro centro se realizan por nuestro servicio de Cardiología desde siempre. **(Tabla 10)**

En relación con las complicaciones intracardiacas que se evidencian en el ecocardiograma las mas frecuentes fueron las perforaciones (10%; principalmente rotura de la válvula mitral, y en menor medida de la raíz aórtica), los abscesos (7,9%) y los pseudoaneurismas (2,9%), con un solo caso de dehiscencia paravalvular (0,9%). **(Tabla 11)**

En conclusión la sensibilidad de ETT en nuestra cohorte fue de 62%, con un VPP del 98%.

6.4 Complicaciones relacionadas con EI e indicación de Cirugía Cardiaca.

En los pacientes con EI se pueden desarrollar complicaciones que afecten a nivel intra y/o extracardiaco. Dentro de las complicaciones intracardiacas destaca el fallo cardiaco, siendo la complicación mas frecuente y mas importante puesto que supone la principal causa de muerte e indicación quirúrgica^{6,29,65,197}. En nuestra cohorte, el 75% (n=76) de los pacientes desarrollan fallo cardiaco, siendo secundario a insuficiencias valvulares principalmente, aunque también por infarto agudo de miocardio, el cual se presenta en menor proporción (3,9%). **(Tabla 6)**

Al hablar de complicaciones extracardiacas, el 52,4% de los pacientes cumplía criterios de sepsis y el 46,5% presentaba datos de shock séptico, desarrollándose insuficiencia renal en el 51,4% de los pacientes de nuestra cohorte **(Tabla 6)**. El fracaso renal constituye una de las complicaciones mas frecuentes tras el fallo cardiaco, en los pacientes con EI, bien como fallo *de novo* o como empeoramiento de enfermedad renal previa, todo ello consecuencia de múltiples factores concomitantes (infartos renales, glomerulonefritis, nefritis intersticial por toxicidad 2º a fármacos ó necrosis cortical secundaria a hipoperfusión en caso de

disfunción cardíaca o sepsis grave).¹²⁵⁻¹²⁷ El 12% de los pacientes de nuestra cohorte desarrollaron fracaso renal tras la cirugía, dato que en la literatura es 15-17%.^{197,231}

Otra de las principales complicaciones son los eventos a nivel del sistema nervioso central (SNC), presentes en forma de infarto isquémico o hemorrágico, aneurismas, abscesos, meningitis o encefalopatía. Se caracterizan porque pueden presentarse de forma asintomática y detectarse de forma casual en pruebas de imagen de rutina o sintomáticas en el 30% de los pacientes.¹⁰⁸ En nuestra cohorte representan el 16,8%, presentándose con focalidad neurológica y en contexto de infarto isquémico principalmente (14,8%), tratándose de lesiones aisladas; un 1,9% de casos presentó encefalopatía. Debido a la presentación silente de las mismas puede que se subestime la prevalencia de dichas complicaciones, por lo que en las últimas guías^{6,65} se recomienda la realización de forma protocolizada de pruebas de imagen (TC o RM cerebral) en los casos de EI izquierda y sobre todo si presentan hemocultivos positivos para *S. aureus*. En nuestra cohorte solo se realizó prueba de imagen en el 16,8% de forma protocolizada en ausencia de clínica neurológica, lo cual supone otro punto de mejora. **(Tabla 6)**

Con respecto a las embolias sistémicas, se presentan en nuestra serie en el 18,8% de los pacientes sin ningún evento de embolia recurrente, dato similar a las series publicadas (13-49%).^{195-197,232,233} En cuanto a la etiología causal de las EI con eventos embólicos en nuestra cohorte se producen principalmente en infecciones por *S. aureus* y *Streptococcus* spp. (17,6% (n=6) de los *S. aureus* y el 25% (n=6) de los *Streptococcus* spp. desarrollan embolia) **(Tabla 23)**. La mayoría de las embolias fueron esplénicas (36,8% del total de embolias), seguido en segundo lugar de las pulmonares (21%) y óseas (21%), y en último lugar de las renales (10,5%) y vasculares (10,5%). Solo se realizó de forma protocolizada un estudio de imagen sin clínica asociada en el 38,5% (TAC en el 30,6% y ecografía en el 7,9%). **(Tabla 6)**

La infección se diseminó en el 11,9% de nuestra serie, principalmente a nivel osteoarticular (n=4; 8%; 2 casos por *S. aureus* y 2 casos por *S. agalactie*) **(Tabla 6)**, algo inferior a lo descrito en las series publicadas,^{120,121,125} sin ningún hallazgo de aneurisma micótico. Esta prevalencia algo menor a la registrada en otras series

podría ser secundaria a una subestimación de las mismas en los casos en los que se presentan de forma asintomática, de tal forma que representa otro punto de mejora en el cual la creación de un algoritmo estandarizado de realización de pruebas complementarias de forma protocolizada permita una mayor estimación de la prevalencia de las complicaciones y con ello un manejo precoz de las mismas.

Como consecuencia de las complicaciones, el 37% de los pacientes de nuestra cohorte precisaron apoyo de medidas invasivas con requerimiento de ingreso en UCI, con aporte de drogas vasoactivas en el 36,6% y ventilación mecánica en el 22,7% similar a lo publicado en la literatura.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ **(Tabla 6)**

- **Indicación quirúrgica:**

Los pacientes con EI a pesar de recibir un tratamiento antimicrobiano adecuado pueden presentar una mala evolución con aparición de complicaciones intracardiacas, las cuales precisaran de intervención quirúrgica, por lo que es importante que tras el diagnóstico de EI se realice una estratificación del riesgo individual que presenta el paciente en el que una cirugía precoz puede ser necesaria. Para ello, se han definido como factores predictores de peor pronóstico, por un lado los relacionados con el propio paciente (edad avanzada, diabetes mellitus, o ser portador de una prótesis mecánica) y por otro lado, los relacionados con la agresividad de la propia enfermedad (insuficiencia cardiaca moderada -grave, la persistencia de fiebre más de 7 días, fracciones de eyección del ventrículo izquierdo bajas, desarrollo de ictus, shock séptico, fracaso renal agudo o infecciones por microorganismo agresivos como es el caso de *S. aureus*, *S. lugdunensis* o *Cándida* spp.).^{65,161,234} Hay pocos estudios que hayan evaluado la utilidad de la puntuación del riesgo quirúrgico en el contexto de la EI. Aunque se usa frecuentemente el EuroSCORE II, este sistema de puntuación se desarrolló y se validó fundamentalmente para la cirugía coronaria de bypass y la cirugía valvular.¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ En nuestra cohorte fue utilizado el *Euroscore* y *log Euroscore*¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ para el cálculo del riesgo operatorio. Aún así, a pesar de que las indicaciones teóricas para la cirugía en la EI son claras, su aplicación práctica se basa, en gran medida, en el estudio clínico

del paciente, las comorbilidades y el riesgo operatorio individual, habiendo aún casos controvertidos.^{6,65,228}

La indicación de cirugía en los pacientes con EI también ha evolucionado a lo largo de los años, de tal forma que se ha estimado un crecimiento de los casos de cirugía de un 7% por década (1969-2000), sometiéndose aproximadamente el 50% de los pacientes con EI, ya sea nativa o protésica, a intervención durante la hospitalización.¹⁹⁵ En referente al momento de la intervención, se ha comprobado el beneficio de la realización de una cirugía valvular emergente en aquellos pacientes con EI sobre válvula nativa o protésica aórtica o mitral con insuficiencia cardiaca aguda grave, obstrucción o fístula que causa edema pulmonar refractario o shock cardiogénico; recomendando la realización de la intervención de forma urgente en aquellos enfermos con EI nativa ó protésica mitral con insuficiencia cardiaca aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica, en caso de infección incontrolada localmente (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación grande), infección por hongos o microorganismos multirresistentes, en infección protésica causada por estafilococos o bacterias Gram negativas no HACEK, hemocultivos persistentemente positivos pese a un adecuado tratamiento antibiótico y control de los focos metastásicos sépticos, con vegetaciones mayores de 15 mm o de 10mm, con sintomatología por embolización, con embolias recurrentes, además de en sujetos con bacteriemia persistente.^{6,65} En nuestra cohorte, de los 101 pacientes analizados, el 34,6% (n=35) tenían indicación de cirugía, presentando en el 62,8% (n=22) de los mismos un riesgo quirúrgico elevado (con ≥ 6 puntos según la escala de Euroscore). Entre las causas de indicación quirúrgica se encontraban la presencia en el 84% de fallo cardiaco, el 52% (n=13) tenían infecciones por microorganismos agresivos (11 casos por *S. aureus* y 1 por enterobacterias), el 28% (n=7) presentaban signos de invasión miocárdica, en un 24% (n=6) continuaban con sepsis refractaria a pesar de tratamiento dirigido, en un 16% (n=4) tenían EI protésica tardía, en un 8% (n=2) EI protésica precoz, en el 8% (n=2) embolias sistémicas de repetición, y en un 4% (n=1) recidiva de EI (**tabla 12**). Del total de pacientes con indicación quirúrgica (n=35), solo el 80% (n=28; 27,7% del total de la cohorte) fue valorado por el servicio de Cirugía Cardiaca, siendo intervenidos el 71,4% (n=25) de los que tenían indicación; el resto no se valoraron por CCV a pesar de haber indicación, debido a la

situación clínica del paciente de mal pronóstico, edad avanzada y/o negativa del paciente o familia. Con respecto al tiempo de intervención, en el 24% (n=6) se sometieron a cirugía cardiovascular de emergencia, un 48% (n=12) a urgente, y un 28% (n=7) fue demorada. En lo referente a los hallazgos quirúrgicos, el 96% (n=24) tenían evidencia macroscópica de afectación endocárdica (**tabla 12; tabla 13; tabla 14**); todos los pacientes fueron remitidos a HUVA para realización de cirugía valvular, con respecto a los hallazgos quirúrgicos destaca como en el 96% (24/25) se evidenciaron vegetaciones, enviándose a histología solo 15 casos, y siendo cultivados 20, los casos en los que no se realizó cultivo corresponden a casos intervenidos en 2000, 2001, 2002, 2003, 2008, se desconoce la causa por la que no fueron enviados a cultivo o anatomía patológica, siendo una limitación del estudio (puesto que no se queda registrado en la historia clínica del paciente la causa).

En referente al tipo de cirugía empleada, en el 96% (n= 24) de los casos se realiza recambio valvular (28% con implante de prótesis biológica y 72% prótesis mecánicas), solo en uno de los 3 de los casos de infección de cable de marcapasos/DAI se procedió a su retirada (en los otros dos casos, en el seguimiento al año: 1 de ellos presentó recidiva de EI y precisó retirada del cable de marcapasos y el otro falleció por causa no relacionada con el episodio de EI) (**Tabla 15**), la razón del porqué no se retiraron los cables de marcapasos en su momento o porque no se derivó a CCV no quedaron registrados en la historia clínica, pudiendo estar en relación con la edad avanzada del paciente y/o comorbilidades asociadas, considerándose mala praxis, lo que refuerza la necesidad de un grupo de trabajo interhospitalario e interregional, junto con la realización y puesta en marcha de protocolos.

Dentro de las complicaciones que se presentaron tras la realización de cirugía en nuestra cohorte destacan el fracaso hemodinámico en el 16%, el fracaso renal en el 12%, ictus isquémico en el 4% e infecciones nosocomiales (4% sepsis asociadas a catéter vascular; 2% neumonías) (**Tabla 25**).

Con respecto a la microbiología causal de las EI que fueron sometidas a cirugía, destaca en primer lugar, como el 48,1 % (n= 17) de los pacientes con EI por *S. aureus* tenían indicación quirúrgica, interviniéndose finalmente el 56% (n=14) de

los mismos, seguido de los pacientes con EI por *Streptococcus* spp., de los cuales tenían indicación de cirugía el 17,1% (n=6), interviniéndose finalmente el 20% (n=5) con una asociación estadísticamente significativa (**Tabla 25**). En la literatura²³¹, el principal microorganismo responsable es SCNE (20-28%), seguido de *Streptococcus* spp. (23-27%) y *S. aureus* (20-23%).

En referente a los tiempos de demora, a pesar de ser un centro con ausencia de cirugía cardiaca precisando la derivación de los pacientes aceptados previamente por cirugía vía telefónica/fax: el tiempo de demora de indicación de cirugía en el total de pacientes fue de 5 días y el de intervención tras indicación de 3 días sin asociación estadísticamente significativa a la mortalidad; en comparación con lo publicado en la literatura en la que si se asocia una mayor mortalidad en pacientes derivados de hospitales de 2º nivel al centro de referencia donde se realiza la cirugía¹⁷⁸ y presentando nuestra cohorte un resultado similar a lo publicado con respecto al de los hospitales de 3º nivel.^{178,195,199,235} Cabe destacar, los resultados obtenidos con respecto a los tiempos de demora y los pacientes que fallecieron frente a los que sobrevivieron; de tal forma, que el tiempo de demora de realización de la intervención entre los que murieron (3,2 +/- 3,5 días) fue mucho menor que el de los pacientes que sobrevivieron (12,4 +/- 25,3 días), sin diferencias estadísticamente significativas, lo que podría estar en relación con que el hecho de que los pacientes que mas tardaron en operarse (los que sobrevivieron) se sometían a cirugía demorada/programada, no dentro de las primeras 24-48 horas (urgente/emergente), por lo que las condiciones clínicas del paciente a la hora de la realización de la intervención, eran mejores que aquellos que precisaban de cirugía en las primeras 48 horas (en estado clínico crítico, de ahí la urgencia en la intervención y como consecuencia peor pronóstico).

En lo referente a lo descrito en la literatura, se determinan como factores de riesgo para una mayor mortalidad peri o post-operatorio, la edad, el estado funcional previo, el fracaso renal, y la EI de curso agudo producida por *S. aureus*^{236,237}; y es en estos casos cuando, es preferible siempre realizar una cirugía precoz, antes de que la complicación intracardiaca o el estado general del paciente se deteriore hasta un grado crítico^{236,237}, es por tanto necesario, que en el momento en el que se considera necesaria la cirugía, ésta debe de hacerse rápidamente, ya que

de lo contrario, cada día que pasa aumenta la mortalidad de forma significativa. Con respecto a los resultados de nuestra cohorte, con un menor tiempo de demora en los pacientes que fallecieron, podría estar en relación en que cuando fueron considerados para cirugía y consultado CCV era demasiado tarde, pudiendo haberse beneficiado de una consulta mas precoz y una cirugía antes de que el paciente llegará a esa situación crítica y de cirugía emergente.^{168,171,172} Tras lo comentado previamente y lo publicado en la literatura,¹⁹⁹ en la que se llega a recomendar en determinados trabajos, la necesidad de que los enfermos con EI se deberían trasladar a un centro que disponga de CCV para disminuir la mortalidad, en lo que respecta a nuestro centro, no sería necesario, aunque siempre se obtendrían mejores resultados mediante la implementación de protocolos de diagnóstico precoz y derivación, y de equipos de trabajo como punto de mejora.

6.5. Adecuación del Tratamiento.

De vital importancia en el pronóstico de los pacientes con EI es la respuesta al tratamiento antimicrobiano pautado, para la erradicación de los microorganismos del interior de la lesión valvular en su totalidad. Las vegetaciones valvulares presentes en la EI, tanto por su propia estructura como por el alta densidad de inculo microbiano, van a precisar que los antimicrobianos deban alcanzar concentraciones elevadas en dicho medio y además durante un tiempo prolongado. Es por ello, que el uso de una terapia antimicrobiana inadecuada va a empeorar el pronóstico de dichos pacientes. Con respecto a este punto, en nuestra cohorte se evidencia una relación estadísticamente significativa entre el uso de una terapia antimicrobiana inadecuada (tanto empírica como dirigida), la necesidad de cirugía ($p=0,048$) y el aumento de mortalidad asociada ($p=0,003$). La pauta antimicrobiana en nuestra cohorte fue considerada como inapropiada en el 18,8% ($n=19$) de los casos (**tabla 17; tabla 20-1**), similar a otras cohortes de hospitales de tercer nivel (15-20%)¹⁹⁵ y menor que el registrado en cohortes de hospitales de 2º nivel (27-30%)¹⁹⁸; con respecto a este punto destaca el artículo de López-Dupla *et al* (2006)¹⁹⁸, en cuya cohorte (de un hospital de 2º nivel) tras la introducción de protocolos y un equipo multidisciplinar para el manejo de la EI, se reducía la mortalidad asociada; de ahí la importancia y la necesidad de tener protocolos de tratamiento empírico y dirigido, así como equipos de trabajo, añadido a la necesidad

de sensibilizar a internistas y especialistas en centros de 2º nivel respecto a dicha patología, donde la disponibilidad de unidades de enfermedades infecciosas es menor. En contraposición, encontramos en la literatura la opinión como la de Fernández- Hidalgo, Almirante *et al* (2012 y 2013)¹⁹⁹, en el que se recomienda que los pacientes deben ser tratados por equipos multidisciplinares con experiencia en la toma de decisiones sobre esta patología, dada la dificultad que presentan, mostrando un beneficio indiscutible y lo consideramos un punto de mejora de nuestro centro.^{198,199, 237,238}

La mediana de duración del tratamiento de nuestra cohorte de pacientes fue de 29,4 +/-16 días, similar a lo publicado y establecido en guías clínicas (4-6 semanas de tratamiento).^{6,65,128}

En referente a los efectos secundarios de la pauta antimicrobiana prescrita, solo se presentaron en el 3,9% (n=4) de los casos en relación a insuficiencia renal por aminoglucósidos (**tabla 17**). La administración de una pauta inadecuada se asoció de forma estadísticamente significativa al desarrollo de complicaciones tales como fallo cardíaco (100% en los que recibían tratamiento inadecuado vs 69,5%; p=0,006), bacteriemia persistente (36,8% vs 9,8%; p=0,003), necesidad de drogas vasoactivas (68,9% vs 29,3%; p=0,001) ó ventilación mecánica (52,6% vs 15,9%; p=0,001) y el desarrollo de shock séptico (68,4% vs 41,5%; p=0,34) (**Tabla 26**). Los cambios en las pautas fueron debidos a cambio a pauta oral de vista al alta domiciliaria del paciente.

Cabe destacar que el tratamiento antimicrobiano fue completado en nuestra cohorte de forma ambulatoria en el 26,7% (n=27) de los pacientes, de los cuales el 70,3% (n=19) fue en domicilio con tratamiento vía oral y el 29,6% (n=8) por el programa OPAT de tratamiento antibiótico intravenoso de administración domiciliaria (**Tabla 17**), considerándose como otro de los puntos de mejora el incremento del uso del programa, de tal forma que se minimice el coste económico del ingreso, las complicaciones derivadas de ingresos prolongados y el grado de satisfacción de los pacientes. Si bien, esta estrategia terapéutica es habitual en algunos centros, aunque no llega a estar plenamente estandarizada. En este sentido, en la literatura aparecen los primeros registros de pacientes en 1989 y 1996 (todos

ellos en casos EI por *S. aureus* en ADVP)^{239,240} en los que ante la imposibilidad de que los pacientes permanecieran ingresados, se optaba por tratamiento antibiótico vía oral sin diferencias estadísticamente significativas frente a los que continuaban con terapia intravenosa; uno de los primeros estudios publicados (en población general no ADVP) al respecto, el estudio POET²⁴¹ (diseño publicado en 2013), ya hablaba de que el uso del tratamiento oral podía ser una estrategia eficaz y segura en el caso de EI sobre válvulas izquierdas, y evidenciándose en estudios posteriores el uso del tratamiento vía oral en los casos de EI estafilocócicas en pacientes seleccionados²⁴², y finalmente corroborado con la publicación de los resultados del estudio POET en 2018²⁴³. Con respecto a este punto en nuestra cohorte, la mediana de edad de los pacientes que recibieron tratamiento ambulatorio fue de 61-70 años, con afectación en el 74% (n=14) de válvula nativa (mitral y aórtica); la duración media previa de tratamiento intravenoso fue de 14,7 +/- 5,7 días y posteriormente se desescaló a tratamiento oral domiciliario o intravenoso con duración de acción de 24 horas. Los fármacos que se utilizaron para desescalar a vía oral fueron: rifampicina en asociación con alguno de los siguientes, en primer lugar linezolid, ciprofloxacino, cloxacilina, cefditoreno, clindamina y amoxicilina-clavulánico. Los microorganismos causales de los casos de EI con tratamiento oral domiciliario fueron *S. aureus* (n=8; 42,1%), SCNE (n=3; 15,7%), *Streptococcus* spp. (n=6; 29,6%), *E. faecalis* (n=1; 5,3%) y *E. coli* (n=1; 5,3%); sin ningún caso de muerte y con un 22% (n=4) de secuelas, sin reingresos posteriores en ninguno de ellos. En el 100% se administró una pauta antibiótica adecuada desde el inicio hasta la consolidación (con tratamiento oral), y se administró durante la fase de tratamiento oral de consolidación una pauta inadecuada en 4 (21%) casos (los 3 casos por *S. aureus* en los que se administró cloxacilina v.o., no considerándose una pauta adecuada debido a su farmacocinética /farmacodinamia), y el caso de EI por *E. faecalis* en el que se administró amoxicilina-clavulánico en vez de amoxicilina) **(Tabla 18; tabla 19)**. En comparación con los resultados descritos en la literatura^{242,243}: el tratamiento intravenoso se mantiene durante una mediana de 17 días, y después se desescala a tratamiento oral, similar al tiempo de nuestra cohorte; en la distribución de microorganismos causal existe una mayor prevalencia de pacientes con EI por *Streptococcus* spp. (45,8%) que nuestra cohorte, al igual que en caso de las EI por *Enterococcus* spp. (25,4%) en segundo lugar, siendo tanto en los casos por *S. aureus*

(23,4%) como por SCNE (6,5%) mucho menor que en nuestra cohorte; la duración de tratamiento antimicrobiano domiciliario oral también es similar (17 días); las tasas de secuelas fueron menores (1,5%-3%); la terapia antibiótica oral administrada incluía en todos los casos dos antibióticos con diferente mecanismo de acción antimicrobiano y vía de metabolización, a diferencia de nuestra cohorte en el que principalmente se administraba una monoterapia, aunque también existen trabajos en los que el paso de vancomina a linezolid vía oral en monoterapia, disminuía la estancia hospitalaria y las complicaciones posteriores, sin diferencias en cuanto a la mortalidad y curación de los pacientes.²⁴²⁻²⁴⁶ En determinados casos la EI se podría dividir en dos fases: una inicial de riesgo donde se producen las complicaciones, y una segunda fase de estabilización, en la cual el paciente permanece hospitalizado solo para la administración iv del tratamiento antibiótico. Recientes trabajos²⁴²⁻²⁴³ han valorado que en esta 2ª fase y en pacientes seleccionados (válvulas izquierdas, pacientes estables y con una respuesta inicial adecuada a la terapia iv. sin complicaciones asociadas, y producidas por *Streptococcus* spp. *S. aureus*, SCNE y *E. faecalis*) se podría hacer tratamiento domiciliario sin aumento del riesgo de complicaciones 2º de una hospitalización prolongada y del uso de terapia intravenosa (trombosis de catéter, infección de catéter, nuevas complicaciones derivadas de un ingreso prolongado hospitalario), con una disminución del coste económico, así como la carga física y psicológica asociada a los ingresos prolongados; pero siendo siempre estrictos en los pacientes que se seleccionan para la terapia oral, que precisaran de una monitorización domiciliaria, y sin olvidar las resistencias antibióticas de la zona. En lo referente a la carga física y afectación psicológica de los pacientes, Verhagen DW *et al* en 2009,²⁴⁷ publicaron un estudio en el que evaluaban la afectación psicológica tras un año del episodio de EI y se evidenciaba que la mayoría de los supervivientes del episodio de EI sobre válvula nativa tenían síntomas persistentes y una calidad de vida seriamente disminuida, sufriendo el 11% de los mismos un trastorno de estrés postraumático secundario al ingreso hospitalario prolongado.

Otra de las medidas que se realizó en nuestra cohorte fue la continuación del tratamiento intravenoso en domicilio/hospital de día, al igual que en caso anterior de tratamiento oral, en aquellos pacientes estables con adecuada respuesta al

tratamiento inicial iv. Los microorganismos responsables de la EI de los pacientes en OPAT fueron *S. aureus* (n=3; 37,5%), seguido de *Streptococcus* spp. (n=3; 37,5%) y *E. coli* (n=2; 25%). El número de secuelas (50%) fue superior al que se produjo en los que recibieron tratamiento oral (22%), y los fármacos utilizados fueron gentamicina, ceftriaxona, vancomicina y tobramicina, sin ninguna muerte asociada, con una mediana de duración de 15,6 +/-1,66 días. El 100% recibió una pauta antibiótica adecuada desde el inicio hasta el cambio a terapia OPAT. El I. Charlson simple era 2,67 +/- 1,33; y el 37,5% (n=3) recibieron cirugía (**Tabla 17, tabla 19**). En comparación con lo publicado en la literatura²⁴⁸⁻²⁵⁸: los microorganismos responsables son *Streptococcus* spp. (18.6%), seguido de *S. aureus* (15.6%), y SCNE (14.5%), con una menor prevalencia que los pacientes de nuestra cohorte; la prevalencia de necesidad de cirugía es mayor (40-44%) que la de nuestros pacientes; con un I. Charlson menor (1,21); las prevalencia de secuelas era similar al de nuestra cohorte (39-43%); en referente a la antibioterapia pautada, los principales antibacterianos prescritos son cloxacilina (utilizada iv, a diferencia de nuestra cohorte que era utilizada v.o.), vancomicina, gentamicina, ampicilina, daptomicina, ceftriaxona y rifampicina (la cual es utilizada vía oral).

6.6. Pronóstico y Mortalidad.

A diferencia de algunos de los factores comentados previamente, como la clínica, la microbiología, la mejora tanto en el diagnóstico como en el tratamiento antimicrobiano y la cirugía, que han sufrido una evolución a lo largo de los años, el pronóstico de los pacientes con EI no ha cambiado desde mediados del siglo XX. Los estudios publicados muestran una mortalidad entre el 18-20%,^{195-197,259} presentando nuestra cohorte una mortalidad intrahospitalaria del 34,6%, superior a la documentada. En las series de EI en hospitales de 2º nivel la mortalidad es 20-30%¹⁹⁸. Los factores que podrían hacer que nuestra mortalidad sea tan alta, son el que la población es envejecida y con muchas comorbilidades, pero estos mismos factores se dan en hospitales de mayor complejidad^{260,261} y la mortalidad no es tan alta. La mortalidad de 2000-2017 se ha mantenido estable a lo largo de los años (**Figura 3**), aunque con un aumento progresivo en el número de casos

diagnosticados, siendo necesario mejorar en el abordaje de esta patología en nuestro centro para poder alcanzar mortalidades de otras series (mucho menores), siendo de vital importancia la necesidad de formación del personal responsable y de la creación de equipos y redes regionales.

Con respecto a los factores pronósticos asociados a mortalidad determinados en los estudios publicados presentan unos resultados muy dispares debido a la heterogeneidad de los factores incluidos^{195-197,259}. En nuestra cohorte, tras el análisis, se identifican como factores pronósticos asociados a mortalidad de forma estadísticamente significativa (**Tabla 21**) la presencia como comorbilidades de insuficiencia renal en cualquiera de sus estadios (RR 8,2; IC 95% 1,1- 48,3), enfermedad vascular periférica (RR 4,3; IC 95% 1,73 - 71,3), enfermedad coronaria (RR 3,3; IC 95% 1,8- 26,2), diabetes *mellitus* (RR 3,2; IC 95% 1,3 - 89,7), EPOC (RR 4,3; IC 95% 1,16 - 1,8), neoplasia (RR 5,07; IC 95% 1,48 - 59,8), un índice de Charlson >3 (RR 10,3; IC 95% 1,2 – 15,4), y un índice de Charlson ajustado por edad >6 (RR 10,7; IC 95% 1,4 – 18,5), la demora diagnóstica (RR 17,2; IC 95% 2,31- 42,9), que recibieran un tratamiento antimicrobiano inadecuado (RR 7,2; IC 95% 1,538 – 10,55), y que desarrollaran durante su ingreso complicaciones tales como evento vascular del SNC (RR 98,7; IC 95% 70,9 - 164,4), fallo cardiaco de nueva aparición (RR 27,3; IC 95% 10,2 - 149,1), anomalía de conducción (RR 1,2; IC 95% 1,6-63,2), shock séptico (RR 2,7; IC 95% 1,62 - 63,2), así como que precisaran de ventilación mecánica (RR 3,1; IC 95% 2,32 - 65,8) o uso de drogas vasoactivas (RR 4,3; IC 95% 2,37 - 92,1), y fueran secundarias a infección por *E. faecalis* (RR 1,6; IC 95% 1,32 - 2,06), coincidiendo con algunos de los datos publicados por otros autores.^{195-197,259} Sin embargo una limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la muestra, que puede estar haciendo no detectar diferencias significativas y que arroje un modelo estadístico con poca potencia o inadecuado.

Añadir además que en nuestra cohorte no se evidencian diferencias estadísticamente significativas con respecto a la continuación de AAS y ACO durante el ingreso y el fallecimiento como desenlace (23,5% vs 30,3%; y 26,4% vs 21,2%, respectivamente)(**Tabla 20**), en comparación con otras cohortes publicadas, y guías clínicas donde se recomienda retirada de anticoagulación por empeoramiento

de pronóstico asociado, aunque podría estar sesgado debido al tamaño muestral de la cohorte a estudio.^{6,262}

En referente a las complicaciones secundarias asociadas al fallecimiento en las series publicadas, la presencia de eventos a nivel de SNC se asoció a una mayor mortalidad en el estudio multicéntrico nacional GAME,¹⁹⁵ al igual que en nuestra serie. El desarrollo de fracaso renal como factor asociado al fallecimiento y también presente en nuestra serie, ha sido descrito por otros autores,¹²⁵⁻¹²⁷ siendo de importancia un manejo adecuado de los factores que influyen en el desarrollo de la misma (embolias renales, fármacos nefrotóxicos tales como los antibióticos en especial los aminoglucósidos, fallo cardiaco, contrastes utilizados en exploraciones radiológicas, etc.), con tal de disminuir su desarrollo y con ello la mortalidad.

Otro de los factores estudiados en la literatura^{195-197,259} para valorar su asociación a la mortalidad es el tipo de microorganismo causal de EI. Se ha observado una mayor prevalencia de EI secundaria a infección por *S. aureus* en aquellos pacientes con comorbilidades que precisan de un mayor contacto con los cuidados sanitarios, relacionados con infecciones mas agresivas y con una mayor morbi-mortalidad, dato que no hemos encontrado en nuestra cohorte (27,3% vs 72,7% en *Enterococcus spp.*). De nuevo el bajo tamaño de la muestra puede estar artefactando o sesgando este resultado. Uno de los factores que podría estar influyendo en este hecho de que la mortalidad de los pacientes con EI por *Enterococcus spp.* sea la mayor de nuestra cohorte es el hecho de que en estos enfermos el diagnóstico es tardío, mientras que en los casos con bacteriemia por *S. aureus* y siguiendo las guías^{6,65} se realizaba de forma protocolizada un control ecocardiográfico para descartar EI, y en el caso de las bacteriemias por *Enterococcus spp.* solo se realizaban en pacientes que ya presentaban fallo cardiaco, por lo que detectamos un gran punto de mejora y de formación en nuestro centro. En la literatura ya se recoge que *Enterococcus spp.*^{227,263,264} es un microorganismo infravalorado por clínicos no especialistas a la hora de presentar complicaciones como EI.

A diferencia de lo publicado en la literatura,^{93,108,233} en nuestra cohorte no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el microorganismo causal de la EI y el desarrollo de embolismo como complicación.

Al hablar de los factores asociados a la mortalidad, hay que destacar el papel de la cirugía, habiendo sido estudiada en la literatura^{168,171,172,178-180} la influencia de la realización precoz de la misma en el pronóstico del enfermo. En el estudio multicéntrico publicado por Galvez *et al*,²⁶⁵ se recogieron pacientes con EI izquierda de 1990-2010, en el que se evidenció un descenso en la mortalidad intrahospitalaria con una indicación y realización de cirugía precoz en los casos de fallo cardiaco grave secundario a complicaciones paravalvulares frente al tratamiento médico. Con respecto a nuestra serie, se evidencia como en los casos de pacientes con indicación de cirugía cardiovascular e intervención realizada la mortalidad fue del 20% y entre los que tenían indicación pero no se realizó fue del 60%, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), al igual que se describe en la literatura, pudiendo explicarse por el hecho de que los pacientes que se operan son aquellos con mejor pronóstico, rechazando aquellos con mas complicaciones y peor situación clínica, pudiendo considerándose como factor de confusión. En nuestra serie el 20% de los pacientes sometidos a cirugía fallecieron, los cuales presentaban un Euroscore >7 en el 15%, pero sin diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que vivieron tras la cirugía en los cuales el Euroscore > 7 estaba presente en un 14,7% (**Tabla 20-1**). Al analizar las causas por las que el cirujano rehusaba la indicación quirúrgica (**tabla 12**): en primer lugar se encontraba la inestabilidad hemodinámica secundaria a la sepsis, presente en el 100% de los pacientes con indicación quirúrgica; el desarrollo de hemorragia cerebral masiva o ictus isquémico severo en 33%; y en tercer lugar la no disponibilidad de cirugía cardiaca emergente (los pacientes precisan de derivación a centro de referencia que se encuentra a una hora aproximadamente de distancia y dada la situación clínica de inestabilidad hemodinámica que precisa de cirugía emergente, es imposible su derivación por el alto riesgo durante su traslado a dicho centro). En nuestro hospital cuando un paciente tiene EI, el médico responsable (internista ó cardiólogo) en caso de considerar que se precisa CCV, contacta con CCV por vía telefónica con el centro de referencia (HUVA) y se valora mediante un informe vía fax, sin una evaluación

del paciente en persona. Nuestros tiempos de demora en establecer la indicación de CCV son 5 días (vivos 11,9 días; fallecidos 7,8 días) y de traslado 3 días (vivos 12,4 días; fallecidos 3,2 días), resultados en posible relación con que en los pacientes mas graves dicho debut se presenta en días previos a la indicación quirúrgica, por lo que quizás el gran punto de mejora no está en los pacientes con EI que precisan cirugía mas tardíamente por destrucción valvular, sino en los pacientes en los que ya el debut es de gran gravedad y en los que sería crucial un traslado inmediato a centros de referencia. En este sentido, en una patología tan grave como ésta, cualquier tiempo de demora puede determinar la supervivencia del paciente y otros trabajos han analizado la necesidad de disponer de equipos locales de EI con experiencia aquellos que presentaran complicaciones, así como han sugerido que el traslado precoz de estos pacientes a centros de referencia con disponibilidad de CCV emergente o de radiología intervencionista para el abordaje de complicaciones embolicas en SNC, sería uno de los factores asociados a la hora de mejorar el pronóstico de estos enfermos. En una tesis realizada en nuestro centro de referencia, analizando la cohorte de pacientes con EI desde 2000-2012²⁶⁶, la mortalidad era del 20%, por lo que es necesario en nuestro hospital, un plan de mejora urgente en formación de los clínicos implicados y en agilizar la vía de contacto, acceso y la presentación de casos a cirugía cardiaca.

Por último cabe destacar el papel del tratamiento inadecuado como factor pronóstico, presente en el 18,8% del total de nuestra cohorte y asociado a un RR de 7,2 (IC 1,53 – 10,55, **Tabla 20**) de fallecimiento. Este aspecto ya ha sido valorado en la literatura, Fayad *et al.*²⁶⁷ realizaron un estudio en el que se evaluaba la terapia antibiótica adecuada previa a la cirugía cardiaca, evidenciando que sólo el 66% de los tratamientos eran correctos, constituyendo un factor independiente de aumento de la mortalidad intrahospitalaria y postquirúrgica, de tal forma que pasaba del 9,8 al 25,4%. Además, en nuestra cohorte (**Tabla 26**) el tratamiento inadecuado se asocia de forma estadísticamente significativa al desarrollo de complicaciones tales como: fallo cardiaco presente en el 100% de los pacientes con pauta inadecuada (p=0,006), bacteriemia persistente (36,8% en inadecuada vs 9,8% en adecuada; p=0,003), necesidad de ventilación mecánica (52,6% vs 15,9%; p=0,001) y drogas vasoactivas (68,4% vs 29,3%; p=0,001), el desarrollo de shock séptico (68,4% vs

41,5%; $p=0,034$) y diseminación de la infección (21,1% vs 4,9%; $p=0,019$); presentando indicación quirúrgica el 52,6% de los pacientes con tratamiento inadecuado ($p=0,048$). Estos resultados ponen en relevancia la importancia de la adecuación de la terapia antimicrobiana a través de la utilización de protocolos actualizados y de que estos pacientes sean tratados por equipos con experiencia en esta patología, demostrando la importancia del papel del consultor en patología infecciosa, siendo otro de los puntos de mejora de nuestro centro en el que la dinámica habitual es que el paciente ingrese inicialmente en medicina interna o cardiología y en el caso en el que no este a cargo de medicina interna el paciente es consultado con dicho servicio, siendo el encargado del manejo del paciente, adecuando el tratamiento antibiótico y semanalmente se realiza ecocardiografía transesofágica, para el control evolutivo de las vegetaciones y evaluar la respuesta a tratamiento.

6.7. Limitaciones del estudio.

Se trata de un estudio retrospectivo, con lo que podría faltar información en las historias clínicas, introduciendo sesgos en la serie.

- Estudia un periodo amplio que va de 2000 a 2017, en el que podría haber tenido lugar cambios estructurales y de organización en nuestro centro, introduciendo variables que no hemos podido detectar por el tamaño de la muestra.
- El tamaño de la muestra, con una “N” pequeña que disgrega las variables y hace complicado el estudio de la cohorte, sobre todo si hacemos subanálisis de subgrupos, y que además podría no detectar asociaciones estadísticamente significativas.
- La forma de identificar casos de EI (a través del registro CRD del alta hospitalaria) que podría habernos hecho perder casos de EI no diagnosticados.
- El no haber hecho una evaluación por pares de los casos, que podría haber introducido sesgos a la hora de evaluar la idoneidad de tratamientos antibióticos, aunque la autora ha sido la revisora y se ha buscado

estrictamente en las guías y protocolos aceptados en la literatura, ^{6,65,128,161,228} aunque en algunos de las recomendaciones el grado de evidencia es bajo o hay diferencia de opiniones entre los expertos (momento idóneo del paso a vía oral, pautas de consolidación oral, etc...).

6.8. Puntos de mejora.

Tras lo expuesto y comentado en los apartados previos, cabe destacar los siguientes puntos de mejora respecto al abordaje y la atención integral del paciente con EI en nuestro centro:

- Optimizar las pautas de profilaxis de EI de acuerdo con las guías clínicas en pacientes que se sometan a procedimientos invasivos, con un registro adecuado de información sobre la misma en lo referente a su administración (hora, pauta, continuación y complicaciones asociadas).
- Intensificar las medidas de higiene y de lavado de manos del personal sanitario en todos los procedimientos invasivos, incluidos inserción y cuidados de accesos venosos.
- Mejorar el manejo y cuidado de los catéteres en pacientes hospitalizados y en especial en pacientes en hemodiálisis.
- Mejorar las indicaciones de obtención de hemocultivos, realizándolos antes de la administración de antimicrobianos empíricos en aquellos pacientes con síndrome febril y/o séptico, con o sin foco identificado y sobre todo sin foco y/o que precisen ingreso.
- Mejorar el estudio microbiológico de los pacientes con EI y hemocultivos negativos mediante estudios serológicos y de PCR sobre válvulas si se hace CCV.
- Mejorar el rendimiento de los cultivos microbiológicos, intentando disminuir el tiempo que transcurre entre que un hemocultivo es positivo y se transmite la información al clínico, con una mayor interacción con el servicio de microbiología de nuestro centro.

- Optimizar las técnicas de identificación microbiológica mediante MALDI-TOF u otros procedimientos.
- Revisar los hemocultivos positivos por parte del equipo PROA que identifique precozmente pacientes con riesgo de EI.
- Mejorar la identificación del foco bacteriémico, protocolizando la toma de otro tipo de cultivos en posible relación con la infección y el estudio del paciente con bacteriemia por un clínico con formación en patología infecciosa.
- Optimizar la formación de clínicos a partir de sesiones clínicas, reuniones de trabajo, etc...
- Constituir equipos locales de EI, con comunicación directa con los equipos de EI del centro de referencia.
- Mejorar la conexión e interacción con nuestro centro de referencia para conocer los resultados de cultivos e histología valvular de los pacientes derivados para intervención quirúrgica que posteriormente completan tratamiento y continúan revisiones en nuestro centro.
- Optimizar la anamnesis y la exploración física de los pacientes, mediante la detección de los criterios de Duke que permitan un diagnóstico precoz de EI.
- Optimizar las pruebas complementarias a través de un protocolo estandarizado de tal forma que permita un diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones asociadas a EI.
- Optimizar el tratamiento médico-quirúrgico de pacientes con EI y complicaciones con la finalidad de disminuir la morbimortalidad asociada.
- Mejorar el tratamiento antibiótico de los pacientes con EI (considerada en nuestra cohorte como inapropiada en un 18,8%) a través de protocolos según las guías clínicas y adaptados a la microbiología local.
- Optimizar la utilización del programa OPAT de tratamiento antibiótico intravenoso de administración domiciliaria y el tratamiento oral cuando sea posible, minimizando el coste económico y las complicaciones derivadas de un ingreso prolongado, todo ello atendiendo a protocolos claramente establecidos.
- Optimizar y minimizar el tiempo en la derivación y valoración de enfermos con indicación quirúrgica mediante protocolos, mejorando la accesibilidad y

conexión interhospitalarias con el servicio de cirugía cardíaca de nuestro centro de referencia.

- Protocolizar el seguimiento tras alta de los pacientes con EI, sistematizando la realización de ETT y/o ETE , cultivos y visitas.

A partir de los puntos de mejora comentados con respecto a la atención de los pacientes con EI, se pone en evidencia la necesidad de equipos multidisciplinares tanto intra como interhospitalarios.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES:

1. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la cohorte de pacientes con EI de un hospital de 2º nivel:

- a. Los pacientes de nuestra cohorte presentan una mediana de edad de 64,5 años, con predominio del sexo masculino (2:1), y un alto índice de Charlson asociado (> 3 en 31,6% y corregido >6 en 76,2%) (factores de riesgo cardiovascular, insuficiencia renal y valvulopatía predisponente).
- b. Se evidencia un cambio a lo largo de los años de estudio con respecto al patrón epidemiológico con un aumento en el porcentaje de pacientes con valvulopatía degenerativa (50% en 2017 vs 0% en 2000) pero también con un porcentaje importante de pacientes sin registro en la historia clínica de valvulopatía conocida.
- c. Con respecto al tipo de endocarditis, existe un predominio de los casos de EI sobre válvula nativa frente a protésica (83% vs 14%)(tardías en 78%), así como de los casos de EI de adquisición comunitaria frente a hospitalaria (77% vs 17%). Las válvulas más afectadas en los pacientes con EI son la mitral (46,5%) y la aórtica (40,5%).
- d. A nivel microbiológico, destaca *S. aureus* (34,6%) como microorganismo con mayor prevalencia, seguido de *Streptococcus* spp. (26,7%), SCNE (11,8%) y de *Enterococcus* spp. (10,8%), sin datos significativos de resistencias (2,9% de SAMR).
- e. El 65,3% de los pacientes con EI desarrollan complicaciones, siendo la más frecuente el fallo cardiaco, seguida del fracaso renal, las embolias a SNC y las sistémicas.
- f. La realización protocolizada de pruebas de imagen para el despistaje de complicaciones de forma precoz es baja a nivel craneal (16,8%) y a nivel sistémico (38,5%).
- g. En nuestra cohorte, las pruebas de imagen ecocardiográficas y los datos microbiológicos adquieren mayor relevancia frente a los criterios menores de Duke (fenómenos vasculares e inmunológicos) cuya representatividad en la cohorte es mínima (8,9%).

2. Análisis de los factores pronósticos asociados a mortalidad:

- a. En nuestra cohorte, la mortalidad asociada a la EI es del 34,6% y la prevalencia de secuelas entre los supervivientes es del 18%.
 - b. La insuficiencia renal en cualquiera de sus estadios, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad coronaria, la *diabetes mellitus*, ser EPOC, la neoplasia, asociar un índice de Charlson >3, y ajustado por edad >6, la demora diagnóstica > de 7 días, un tratamiento antimicrobiano empírico y/o dirigido inadecuado, los eventos vasculares del SNC, el fallo cardiaco de nueva aparición, las anomalías de conducción, el shock séptico, la necesidad de ventilación mecánica o el uso de drogas vasoactivas, y las EI con etiología microbiológica por *Enterococcus spp.* se asocian significativamente a la mortalidad en el análisis multivariado.
3. El tiempo de demora desde el inicio de los síntomas hasta que se establece el diagnóstico de EI es de 8 +/- 13,5 días, siendo de 15,33+/-12,9 días en los fallecidos y de 7,32 +/- 4,02 días en los que sobreviven (p= 0,019).
 4. En nuestra cohorte el rendimiento diagnóstico de la ETE es superior al de la ETT, con 1/3 de los pacientes con ETT no diagnóstica y ETE confirmatoria.
 5. Con respecto al rendimiento de los hemocultivos, el 94% de los casos tienen resultado positivo, a pesar de que la administración de antibioterapia previa es del 11,8%. La mediana de nº de hemocultivos positivos fue de 6 y el 18,8% de los pacientes tenían bacteriemia persistente. El principal microorganismo aislado fue *S. aureus* (34,5%), (31,6% SAMS y 2,9% SAMR), seguido de *Streptococcus spp.* (26,7%) y *Enterococcus spp.* (10,8%). La serología solo se realizó en el 9,9% de los pacientes, con resultados en todos ellos negativos.
 6. La prevalencia de indicación de cirugía cardiaca de nuestra cohorte es del 35%, presentando como indicación principal el fallo cardiaco por insuficiencia

valvular grave (12%); se consultó al CCV en 27,7% (28/101) y se realizó cirugía en el 24,7% (25 de 101) de los pacientes.

7. Los pacientes que se derivan al hospital de referencia son aquellos que precisan y en los que se acepta por CCV la realización de cirugía cardiaca (24,7%), siendo todos ellos intervenidos. En esta cohorte predomina la afectación de válvula nativa (72%). El microorganismo mas frecuente aislado es *S. aureus* (n=14; 56%). Aunque 34,6% tienen indicación de cirugía, solo se derivan el 71,4% de los mismos, siendo operados todos ellos. La mortalidad en los pacientes sin indicación de cirugía fue de 36,3%, en los que tenían indicación y no recibieron cirugía fue de 60% y en los que tenían indicación y recibieron cirugía fue de 20% ($p < 0,001$).
8. El tiempo de demora desde que se diagnóstica al paciente de EI hasta que se establece la indicación de cirugía es de 5+/- 13,5 días; siendo de 3,2 +/-3,56 días en los fallecidos y de 12,4+/-25,3 días en los que sobreviven ($p=0,431$).
9. En cuanto al grado de adecuación de los tratamientos antibióticos en función de las guías clínicas al respecto, el tratamiento antimicrobiano empírico y/o dirigido es considerado como inadecuado en el 18,8% y esta variable se asocia de forma estadísticamente significativa a la necesidad de cirugía, desarrollo de complicaciones y mortalidad (RR de mortalidad 7,2, IC 1,53 – 10,55) ; no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre el microorganismo causal de EI y el recibir una pauta inadecuada ($p= 0,331$).
10. Con respecto al estudio por subgrupos:
 - a. En los que presentaban neoplasia (14,8%), la mortalidad fue del 60% vs 34,6% en la cohorte global. En todos los casos, la neoplasia ya era conocida; presentando en el 72% de los casos una neoplasia colónica subyacente. Destaca la presencia de *C. striatum* como microorganismo responsable de la EI en los pacientes con neoplasia vesical, así como *S. aureus* en los portadores de catéter para quimioterapia.

- b. En los casos de embolización sistémica no se detectó asociación estadísticamente significativa con ninguna etiología microbiológica específica.
- c. En los pacientes en hemodiálisis la principal válvula afectada era la aórtica (81,8%), la EI se consideró asociada a adquisición nosocomial en 45,5% ($p < 0,03$) y con una mortalidad mucho mayor (72% vs 34,5%) que la cohorte general.

11. Como puntos de mejora de nuestra cohorte destacan:

- a. La necesidad de mejorar los protocolos de profilaxis antibiótica y tratamiento.
- b. Adecuar las vías de comunicación y derivación al centro de referencia en cirugía cardiaca.
- c. La implantación en nuestro centro de un equipo multidisciplinar para el abordaje de los pacientes con EI y de un clínico con experiencia que revise la bacteriemias y permita hacer recomendaciones diagnósticas y de tratamiento precoces.

En resumen, tras los resultados obtenidos en el análisis, se confirma parte de la hipótesis nula inicial: la microbiología, los factores epidemiológicos, predisponentes y complicaciones de nuestra cohorte son diferentes a la publicadas en series de hospitales de tercer nivel. No se confirma que exista una demora quirúrgica asociada a una mayor mortalidad pero sí una mortalidad mayor que en el centro de referencia y que en la literatura, que hace imprescindible mejorar nuestra práctica clínica en pacientes con EI. Las decisiones clínicas adecuadas, eficaces y seguras precisan de profesionales con conocimientos y habilidades actualizados.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Alain contrepois. Towards a History of Infective Endocarditis. *Medical History*, 1996, 40: 25-54.
2. Grinberg M, Solimene MC. Historical aspects of infective endocarditis. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57:228-33.
3. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med*. 1981;94:505-18.
4. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med*. 1994;96:220-2.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Zotti FD, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *EurHeart J*.2015;36:3075–128.
7. Federico Vallés Belsué et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1384-1396.
8. Choi J-H, Park J-E, Kim J-Y, Kang T. Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Korean Circulation Journal*. 2016;46(3):425-428. doi:10.4070/kcj.2016.46.3.425.
9. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:126-30
10. Silbiger JJ. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2009;18:159–66.
11. Zamorano J, Sanz J, Almeria C, Rodrigo JL, Samedi M, Herrera D, Aubele A, Mataix L, Serra V, Moreno R, Sanchez-Harguindei L. Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. *J Heart Valve Dis*. 2003;12:256–60.

12. Mazokopakis EE, Syros PK, Starakis IK. Nonbacterial thrombotic endocarditis (marantic endocarditis) in cancer patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:84–6.
13. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-9
14. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J*. 2007;154:923–8.
15. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:1020–4.
16. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonnier L, Cammilleri S, Raoult D, Habib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:52–62.
17. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, Nault I, Blier L, Nadeau M, Charbonneau L, Trottier M, O'Hara G. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1616–25.
18. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:436–44.
19. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, Svensson G. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol*. 2012;22:2407–14.
20. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008;47: 23–30.

21. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation*. 2009;120:585–91.
22. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, Leport C. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010;152:497–504, W175.
23. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2374–82.
24. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, Bandera F, Tascini C, Menichetti F, Dierckx RA, Signore A, Mariani G. Added value of 99mTc-HMPAO labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med*. 2012;53:1235–43.
25. Gahide G, Bommart S, Demaria R, Sportouch C, Dambia H, Albat B, Vernhet-Kovacsik H. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:574–8.
26. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28:1155–61.
27. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X, Hvass U, Iung B, Nataf P, Lebtahi R, Vahanian A, Le Guludec D. Role of radiolabelled leucocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:586–94.
28. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunoury C, Lepillier A, Le Heuzey JY, Faraggi M. Whole body [(18)F]fluorodeoxyglucose

- positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:836–44.
29. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, FalcóV, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463.
 30. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, Croxton MB, Kane JG, Lucey DR. Endocarditis caused by penicillin-resistant *viridans streptococci*: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis* 2001;15:577-9
 31. Vergara-López S, de Alarcón A, Mateos-Gómez A, Ivanova R, González-Nieto JA, Guerrero Sánchez F, et al. Análisis descriptivo de las enfermedades asociadas a bacteriemia por *Streptococcus bovis*. *Med Clin* 2011;137:527-32
 32. Zbinden A, Mueller N, Tarr P, Eich G, Schulthess B, Bahlmann A, et al. *Streptococcus tigurinus*, a novel member of the *Streptococcus mitis* group, causes invasive infections. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2969–73.
 33. Zbinden A, Mueller N, Tarr P, Sproer C, Keller P, Bloemberg GV. *Streptococcus tigurinus* isolate from blood of patients with endocarditis, meningitis and spondylodiscitis. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2012;62:2941–5
 34. Zbinden A, Aras F, Zbinden R, Mouttet F, Schmidlin PR, Bloemberg GV, et al. Frequent detection of *Streptococcus tigurinus* in the human oral microbial flora by a specific 16S rRNA gene real-time TaqMan PCR. *BMC Microbiol.* 2014;14: 231.
 35. Miyazato A, Ohkusu K, Tachi Y, Hashikita G, Ezaki T, Mitsutake K. Two cases of infective endocarditis caused by *Streptococcus tigurinus* [Article in Japanese]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2014;88:304–6.
 36. Kanamori H, Kakuta R, Yano H, Suzuki T, Gu Y, Oe C, et al. A case of culture-negative endocarditis due to *Streptococcus tigurinus*. *J Infect Chemother.* 2015;21:138–40
 37. Michelena A, Bonavila C, Zubeltzu B, Goenaga MA. Endocarditis due to *Streptococcus tigurinus*: presentation of a case and a review of the literature.

- Cartas científicas / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(8):569–576.
38. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:1-22
 39. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG Jr. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch Intern Med* 2012;27;172:363-5.
 40. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al; ICE Investigators. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-21.
 41. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1323–7
 42. Dahl A, Bruun NE. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: focus on clinical aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1247-57.
 43. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela Met al; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1075.
 44. Pierre-Edouard Fournier, Frank Thuny, Hervé Richet et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: A prospective study of 819 new cases *Clin Inf Dis* 2010,51:131-140.
 45. Houpiikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005 ;84:162-73.
 46. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart*. 2003;89:258-62.
 47. Morpeth, Susan MBChB; Murdoch, David MD; Cabell, Christopher H. MD, MHS; Karchmer, Non-HACEK Gram-Negative Bacillus Endocarditis. *Annals of*

Internal Medicine 2007;147:829-835.

48. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, Holland D, Pappas P, Almela M et al; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Investigators. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. Plos One 2013;8:0063181.
49. Keshtkar-Jahromi M, Razavi SM, Gholamin S, Keshtkar-Jahromi M, Hossain M, Sajadi MM. Medical versus medical and surgical treatment for *brucella* endocarditis. Ann Thorac Surg 2012; 94:2141-6.
50. Kula S, Erer D, Büyükel M, Tunaoglu FS, Olguntürk R, Ozdogan EM. *Brucella* endocarditis: case report and review of the literature. J Heart Valve Dis 2001;10:486-8.
51. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. Int J Antimicrob Agents 2014;44:290-4.
52. Tacke D, Koehler P, Cornely OA. Fungal endocarditis. Curr Opin Infect Dis. 2013; 26:501-7.
53. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. Int J Infect Dis. 2010;14:1040-7.
54. Mogollón MV, Anguita MP, Aguado JM, Tornos P, Miró JM, Gálvez-Acebal J, et al; Spanish Q Fever Endocarditis Group. Q fever endocarditis in Spain. Clinical characteristics and outcome. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29:109-16.
55. Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, Mainardi JL, Marrie TJ, Bruneel F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: a study of 48 patients. Medicine 2001;80:245-51.
56. Oteo JA, Castilla A, Arosey A, Blanco JR, Ibarra V, Morano LE. Endocarditis due to *Bartonella* spp. Three new clinical cases and Spanish literature review. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24:297-301
57. Fenollar F, Célard M, Lagier JC, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. *Tropheryma whippelii* endocarditis. Emerg Infect Dis 2013;19:1721-30.
58. Samuel V, Bajwa AA, Cury JD. First case of *Legionella pneumophila* native valve endocarditis. Int J Infect Dis 2011;15:576-7.
59. Fenollar F, Gauduchon V, Casalta JP, Lepidi H, Vandenesch F, Raoult D.

- Mycoplasma* endocarditis: two case reports and a review. Clin Infect Dis 2004;38:21-4.
60. Hidalgo-Tenorio C, Pasquau J, López-Checa S, López-Ruz MA. Endocarditis due to *Mycoplasma hominis*. Enfer Infecc Microbiol Clin 2006;24:470-1.
 61. Blasco M, Torres L, Marco ML, Moles B, Villuendas MC, García Moya JB. Prosthetic valve endocarditis caused by *Mycoplasma hominis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:638-40.
 62. Gdoura R, Pereyre S, Frikha I, Hammami N, Clerc M, Sahnoun Y, Bebear C, Daoud M, de Barbeyrac B, Hammami A. Culture-negative endocarditis due to *Chlamydia pneumoniae*. J Clin Microbiol 2002;40:718-20.
 63. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. Eur J Echocardiogr. 2010;11:202–19
 64. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. Eur Heart J. 2014;35:624–32.
 65. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 2015;132:1435-86.
 66. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. J Am Coll Cardiol. 1989;14:631–8.
 67. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schonheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, Fowler VG Jr, Moller JE, Skov RL, Larsen CT, Hansen TF, Mard S, Smit J, Andersen PS, Bruun NE. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr.

2011;12:414–20.

68. Incani A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, Athan E. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:1003–8.
69. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:e26–8.
70. Sanchez-Enrique C, Vilacosta I, Moreno HG, Delgado-Bolton R, Perez-Alonso P, Martinez A, Vivas D, Ferrera C, Olmos C. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J*. 2014;78:2325–7.
71. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudevan SV, Siegel RJ, Shiota T. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:149–54.
72. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Li WT, Lin LJ, Chen JH. Usefulness of realtime three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:318–23.
73. Hekimian G, Kim M, Passefort S, Duval X, Wolff M, Leport C, Leplat C, Steg G, Iung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart*. 2010;96: 696–700.
74. Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol*. 2005;60:1221–36.
75. Iung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, Al Attar N, Ruimy R, Leport C, Wolff M, Duval X. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke*. 2013;44:3056–62.
76. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, Laissy JP, Leport C, Iung B, Duval X. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:327–36.

77. Hess A, Klein I, Iung B, Lavallee P, Ilic-Habensus E, Dornic Q, Arnoult F, Mimoun L, Wolff M, Duval X, Laissy JP. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1579–84.
78. Iung B, Klein I, Mourvillier B, Olivot JM, Detaint D, Longuet P, Ruimy R, Fourchy D, Laurichesse JJ, Laissy JP, Escoubet B, Duval X. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:703–10.
79. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, Iung B, Vahanian A, Le Guludec D, Hyafil F. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med.* 2014;55:1980–5.
80. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:668–75.
81. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafanelli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J.* 2011;32:2027–33.
82. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Nouredine M, Plata A, Lomas JM, Galvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruiz-Morales J, Martinez-Marcos FJ, Reguera JM, Torre-Lima J, De Alarcon GA. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation.* 2013;127:2272–84.
83. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Luca F, Carella R, Crudeli E, Rubino A, Rostagno C, Russo C, Borghetti V, Beghi C, De Bonis M, Gensini GF, Lorusso R. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1469–76.
84. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve

- endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290:3207–14.
85. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, Durante-Mangoni E, Edathodu J, Falces C, Logar M, Miro JM, Naber C, Tripodi MF, Murdoch DR, Moreillon P, Utili R, Wang A. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306:2239–47.
 86. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289:1933–40.
 87. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Del Trigo M, Ferrera C, Vivas D, Maroto L, Hernandez M, Rodriguez E, San Roman JA. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol*. 2014;114:278–83.
 88. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005;26:288–97.
 89. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J*. 2002;23:79–86.
 90. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degertekin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2007;99:1429–33.
 91. Purcell JB, Patel M, Khera A, De Lemos JA, Forbess LW, Baker S, Cabell CH, Peterson GE. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;101:1479–81.
 92. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, Pinkston K, Wang A, Khera A, De Lemos JA, Peterson GE. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2010;106:1011–5.
 93. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C,

- Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489–95.
94. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol.* 2006;98:1254–60.
95. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Munoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Del Rio A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol.* 2006;98:1261–8.
96. Graupner C, Vilacosta I, San Roman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1204–11.
97. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ.* 2002;167:19–24.
98. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J.* 1995;130:93–100.
99. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J.* 2005;26:213–4.
100. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Manchado R, Hernandez R, Rodriguez E. Acute coronary syndrome in infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:24–31.
101. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective

- endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1069–76.
102. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med.* 1991;114:635–40.
103. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol.* 1997;80:1030–4.
104. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Duke Endocarditis Service. *Am J. Cardiol* 1994;74:799–801.
105. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J.* 1992;13:446–52.
106. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:1191–9.
107. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007;154:1086–94.
108. Deprèle C, Berthelot P, Lemetayer F, Comtet C, Fresard A, Cazorla C, et al; Risk factors for systemic emboli in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:46-53.
109. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, Toth G, Hussain S. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg.* 2015;7:449–52.
110. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J, Connolly ES Jr. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review.

Neurosurg Rev. 2010;33:37-46.

111. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6: 742-8.
112. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:745-8.
113. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, Tumietto F, Ambrosini V, Ferretti A, Rubello D, Rapezzi C, Viale PL, Fanti S. 18F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1190-6.
114. Katz LH, Pitlik S, Porat E, Biderman P, Bishara J. Pericarditis as a presenting sign of infective endocarditis: two case reports and review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:785-91
115. Regueiro A, Falces C, Cervera C, Del Rio A, Pare JC, Mestres CA, Castaneda X, Pericas JM, Azqueta M, Marco F, Ninot S, Almela M, Moreno A, Miro JM. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol.* 2013;112:1646-51.
116. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 1986;58:1213-7.
117. Kitkungvan D, Denktas AE. Cardiac arrest and ventricular tachycardia from coronary embolism: an unusual presentation of infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14:204-5.
118. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:9-19.
119. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med.* 2005;118:1287.
120. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother.* 2010;16:260-5.

121. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, Perelman M, Maor E, Sidi Y. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis coinfection. *Am J Med.* 2014;127:669.e9–669.e15.
122. Bojalil R, Mazon-Gonzalez B, Carrillo-Cordova JR, Springall R, Amezcua-Guerra LM. Frequency and clinical significance of a variety of autoantibodies in patients with definite infective endocarditis. *J Clin Rheumatol.* 2012;18:67–70.
123. Ying CM, Yao DT, Ding HH, Yang CD. Infective endocarditis with antineutrophil cytoplasmic antibody: report of 13 cases and literature review. *PLoS One.* 2014;9:e89777.
124. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol.* 2010;17:516–9.
125. Le V, Gill S. Serious complications after infective endocarditis. *Dan Med Bull.* 2010;57:A4192.
126. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol.* 1998;49:96–101.
127. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1782–7.
128. Mensa J, Gatell j, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe, Marco F. Guía terapéutica antimicrobiana 2017; 602-608, 779.
129. Cosgrove SE, Vighiani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis.* 2009;48:713–21.
130. Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, Del Rio A, Almela M, Sarasa M, Mestres CA, Gatell JM, Jimenez de Anta MT, Marco F. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4172–7.
131. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Ariza J. Fosfomicin-daptomycin and other fosfomicin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin

- resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:606–10.
132. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, Wang G, Sakoulas G. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis*. 2011;53:158–63.
133. Miro JM, Entenza JM, Del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, Giddey M, Armero Y, Pericas JM, Cervera C, Mestres CA, Almela M, Falces C, Marco F, Moreillon P, Moreno A. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4 511–5.
134. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1406–10.
135. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA*. 1992;267:264–7.
136. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1470–4.
137. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57:333–6.
138. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillevin L, Mainardi JL. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med*. 2002;162:2450–6.
139. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med*. 2012;20:67–74.

140. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, Caramelli B, Mansur AJ, Strabelli TM. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis.* 2015;31:56–8.
141. Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, Gomez J. Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1991;9:208–10.
142. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, Thuny F, Gouriet F, Habib G, Grisoli D, Deharo JC, Raoult D. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin—preliminary report. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:190–1.
143. Anguera I, Del Rio A, Miro JM, Martinez-Lacasa X, Marco F, Guma JR, Quaglio G, Claramonte X, Moreno A, Mestres CA, Mauri E, Azqueta M, Benito N, Garcia-de la Maria C, Almela M, Jimenez-Exposito MJ, Sued O, de Lazzari E, Gatell JM. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart.* 2005;91:e10.
144. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1323–7.
145. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3039–47.
146. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, Rude TH, Bradley S, Bukovski S, De la Maria CG, Kanj SS, Korman TM, Marco F, Murdoch DR, Plesiat P, Rodriguez-Creixems M, Reinbott P, Steed L, Tattevin P, Tripodi MF, Newton KL, Corey GR, Fowler VG Jr. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis.*

2009;200:1355–66.

147. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653–65.
148. Moore CL, Osaki-Kiyon P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:51–8.
149. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, Rybak MJ. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration > 1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1562–1569.
150. Gould IM, Miro JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42:202–10.
151. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, Carpenter CF, Rybak MJ. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:831–6.
152. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph CG, Selton-Suty C, Erpelding ML, Miro JM, Olaison L, Hoen B. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:1140–7.
153. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:1018–32.
154. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, Torre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. Brief

- communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med.* 2007;146:574–9.
155. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Pena C, De Alarcon A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, Lopez-Medrano F, Plata A, Lopez J, Hidalgo-Tenorio C, Galvez J, Saez C, Lomas JM, Falcone M, De la Torre J, Martinez- Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1261–8.
156. Pericas JM, Cervera C, Del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, Falces C, Ninot S, Castaneda X, Armero Y, Soy D, Gatell JM, Marco F, Mestres CA, Miro JM. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O1075–83
157. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med.* 1997;48:25–33.
158. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetem comitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:98–118.
159. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture negative endocarditis. *Med Mal Infect.* 2015;45:1–8.
160. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:177–207.
161. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spry MJ, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:269–89.
162. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44:290–4.
163. Kalokhe AS, Roupahel N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e1040–7.

164. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:237–49.
165. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect. Dis* 2005;24:753–5
166. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007;45:3546–8.
167. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, Leibovici L, Bishara J. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1581–6.
168. Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, et al; Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;28:65–71
169. Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:592–9.
170. Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, Englberger L, König T, Schonhoff F, Reineke D, Roost-Krahenbuhl E, Schmidli J, Czerny M, Carrel TP. Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1204–10.
171. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44: 364–72.
172. Shang E, Forrest GN, Chizmar T, Chim J, Brown JM, Zhan M, Zoarski GH, Griffith BP, Gammie JS. Mitral valve infective endocarditis: benefit of early operation and aggressive use of repair. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1728–33.
173. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:43–

8.

174. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, Cabrol C, Gandjbakhch I. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl B):99–102.
175. Aymami M, Revest M, Piau C, Chabanne C, Le Gall F, Lelong B, Verhoye JP, Michelet C, Tattevin P, Flecher E. Heart transplantation as salvage treatment of intractable infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:371.e1–371.e4.
176. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis*. 2008;8:49.
177. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1213–7.
178. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Gonzalez-Alujas MT, Planes AM, Galinanes M, Pahissa A. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E522–30.
179. Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PLoS One*. 2013;8:e67519.
180. Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1407–12.
181. Fedoruk LM, Jamieson WR, Ling H, MacNab JS, Germann E, Karim SS, Lichtenstein SV. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:326–33.
182. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, Wray D, Gordon D, Delahaye F, Edathodu J, Miro JM, Fernandez-Hidalgo N, Nacinovich FM, Shahid R, Woods CW, Joyce MJ, Sexton DJ, Chu VH. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on

- Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:566–75.
183. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano RJ Jr, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:30–5.
184. Hernández-Roca JJ, García-Vázquez E, Hernández A, Canteras M, Herrero JA, Cascales E, Mené-Fenor E, Gómez-Gómez J. Bacteriemias en un hospital de segundo nivel: Estudio epidemiológico, análisis de factores pronósticos asociados a mortalidad y estimación de su coste económico. *Revista Española de Quimioterapia* 2013;26(2): 119-127.
185. Aguado JM, Fortun J et al. Tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Protocolos clínicos en enfermedades infecciosas.* Pag 191-209.
186. Serrano-Herranz R, Barberan Lopez J. *Protocolos Enfermedades Infecciosas.* 2ª Edición. 2007. Capítulo 3: pag 63-80.
187. Cercedaño E, Cantó R, Fernández Olmos A, García de la Fuente C, Saéz Nieto JA, Valdezate Ramos S. *Métodos de Identificación bacteriana en el laboratorio de Microbiología.* SEIMC. 2010: 1-52. ISBN-978-84-614-7932-0
188. Protocolo GAMES (Grupo de Apoyo al Manejo de Endocarditis Infecciosa en España). *Instrucciones para el Laboratorio de Microbiología.* Apéndice D.:pág1-1
189. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-83
190. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003 May;24(9):882-3
191. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Jul;22(1):101-5.
192. Rasmussen RV, Bruun LE, Lund J, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. The impact of cardiac surgery in native valve infective endocarditis: can euroSCORE guide patient selection? *Int J Cardiol.* 2011;149:304–9.

193. Borracci RA, Rubio M, Baldi HJ, Arribalzaga EB, Poveda Camargo RL. Cardiac surgery stratified by EuroSCORE. Long-term survival. *Medicina (Mex)*. 2013;73:438-42.
194. Barili F, Pacini D, D'Ovidio M, Dang NC, Alamanni F, DiBartolomeo R, et al. The impact of EuroSCOREII risk factor on prediction of long term mortality. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:1296-30
195. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro J, Bermejo J, Rodriguez-Abellan H et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)* . 2015; 94 (43): 1816.
196. Fernandez Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(10): 1287-1297.
197. Slipczuk I, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: A systematic review. *PloS One*. 2013 Dec 9; 8 (12): e82665.
198. López-Dupla M, Hernandez S, Olona M, Merce J, Lorenzo A, Tapiol J, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in individuals of the general population managed at a teaching hospital without cardiac surgery facilities. Study of 120 cases. *Rev Esp Cardiol* 2006 Nov;59(11):1131-9.
199. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Gonzalez-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital-prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011 May;17(5):769-75. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03314.x.
200. Miró JM, Moreno A, Mestres CA. Infective Endocarditis in Intravenous Drug Abusers. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:307-316.
201. Ortiz-Bautista C, López J, García-Granja PE, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Olmos C, et al. Current profile of infective endocarditis in intravenous drug users: The prognostic relevance of the valves involved. *Int J Cardiol* 2015;187:472-4.
202. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995;155:1641-8.

203. Bentata Y. Physiopathological approach to infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: left heart versus right heart involvement. *Ren Fail.* 2017 Nov; 39(1):432-439.
204. Wang CY, Wang YC, Yang YS, Chang CY, Chen KY, Lai JJ, Lin JC, Chang FY. Microbiological features, clinical characteristics and outcomes of infective endocarditis in adults with and without hemodialysis: A 10-year retrospective study in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018 Sep 5. pii: S1684-1182(18)30347-5. doi: 10.1016/j.jmii.2018.08.013. [Epub ahead of print] PMID: 30241988
205. Spaleniak S, Lubas A, Kade G, Smoszna J, Niemczyk S. Infective endocarditis in chronic hemodialysis patients is it still a growing clinical challenge? *Pol Merkur Lekarski.* 2019 Feb 28;46(272):64-67. PMID: 30830890
206. Rekik S, Trabelsi I, Hentati M, Hammami A, Jemaa MB, Hachicha J, Kammoun S. Infective endocarditis in hemodialysis patients: clinical features, echocardiographic data and outcome: a 10-year descriptive analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2009 Aug; 13(4):350-354. Epub 2009 Apr 21.
207. Thomsen RW, Farkas DK, Friis S, et al. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med* 2013; 126:58–67.
208. Lopardo HA. Infecciones por bacterias poco comunes y oncogénesis bacteriana. *Rev Argent Microbiol.* 2014;46 Suppl 1:1-6. doi: 10.1016/S0325-7541(14)70066-5.
209. Gómez-Garcésa JL, Gil Y, Burillo A, Wilhelmib I, Palomo M. Cuadros clínicos asociados a bacteriemia causada por las nuevas especies incluidas en el antiguo grupo *Streptococcus bovis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(4):175–179.
210. E. Hensler M et al. *Streptococcus gallolyticus*, Infective Endocarditis, and Colon Carcinoma: New Light on an Intriguing Coincidence. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;203:1040–2
211. Abdulmir AS, Hafidh R, Abu Bakar F. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: The nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2011, 30:11.
212. Galdy S, Nastasi G. *Streptococcus bovis* endocarditis and colon cancer: myth or

- reality? A case report and literature review. *BMJ Case Rep* 2012 5;2012.
213. Julie Veziat, Johan Gagnière, Elodie Jouberton, Virginie Bonnin, Pierre Sauvanet, Denis Pezet, Nicolas Barnich, Elisabeth Miot-Noirault, Mathilde Bonnet. Association of colorectal cancer with pathogenic *Escherichia coli* : Focus on mechanisms using optical imaging. *World J Clin Oncol* 2016 June 10; 7(3): 293-301
214. Cabiltes, I., Coghill, S., Bowe, S. J., & Athan, E. Enterococcal bacteraemia “Silent but deadly”: a population-based cohort study. *Intern Med J.* 2019 Jun 10. doi:10.1111/imj.14396.
215. Amarnani R, Rapose A 2017. Colon cancer and *Enterococcus* bacteremia co-affectation: A dangerous alliance. *J Infect Public Health* 2017; 10: 5: 681-684.
216. LM, Wu JN, Lin CL, et al. Infective Endocarditis and Cancer Risk. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: 12: e3198.
217. Correidoira J, Garcia-Pais MJ, Coira A, et al. Differences between endocarditis caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus* spp. and their association with colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34 : 8: 1657-1665.
218. Pericas JM, Correidoira J, Moreno A, et al. Relationship Between *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis and Colorectal Neoplasm: Preliminary Results from a Cohort of 154 Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017; 70: 6: 451-458.
219. Armstrong D, Wright S, McVeigh C, Finch M. Infective endocarditis complicating rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) treatment in an SLE patient with a past history of Libman-Sacks endocarditis: a case for antibiotic prophylaxis? *Clin Rheumatol* 2006;25:583-4.
220. Giamarellou H. Nosocomial cardiac infections. *J Hosp Infect* 2002;50:91-105.
221. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, Moreno S Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: an increasing trend in native valve cases. *Chest* 2005;128:772-9.
222. Benito N, Miro JM, De Lazzari E, Cabell CH, Del Rio A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Giamarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Nacinovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG Jr. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150:586–94.

223. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, Reguera JM, et al ; Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization- Clin Microbiol Infect 2010;16:1683-90.
224. Francischetto O, Silva LA, Senna KM, Vasques MR, Barbosa GF, Weksler C, Ramos RG, Golebiovski WF, Lamas Cda C. Healthcare-associated infective endocarditis: a case series in a referral hospital from 2006 to 2011. Arq Bras Cardiol 2014;103:292-8.
225. Pombo M, Cano O, Lorente D, Chimenoj. Registro Espanol de Marcapasos. XV Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardiaca de la Sociedad Española De Cardiología (2017). Rev Esp Cardiol. 2018;71(12):1059–1068.
226. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection. Arch Intern Med. 2007;167:669–75.
227. García-Vázquez E, Albendín H, Hernández-Torres A, Canteras M, Yagüe G, Ruiz J, Gómez J. Study of a cohort of patients with Enterococcus spp. Bacteraemia. Risk factors associated to high-level resistance to aminoglycosides. Rev Esp Quimioter. 2013 Sep;26(3):203-13. PMID:24080886
228. Gudíol, F, Aguado J. M, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MA, Vallés J. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2015; 33(9): 625.e1–625.e23.
doi:10.1016/j.eimc.2015.03.015
229. Cervera C, Castaneda X, de la Maria CG, del Rio A, Moreno A. Effect of Vancomycin Minimal Inhibitory Concentration on the Outcome of *Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus* Endocarditis. Clinical Infectious Diseases. 2014;58(12): 1668–1675. doi:10.1093/cid/ciu183
230. Pericàs JM, Messina JA, Garcia-de-la-Mària C, Park L, Sharma-Kuinkel BK, Marco F, Durante-Mangoni E. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible *Staphylococcus*

- aureus* left-sided infective endocarditis treated with antistaphylococcal β -lactam antibiotics: a prospective cohort study by the International Collaboration on Endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017; 23(8): 544–549. doi:10.1016/j.cmi.2017.01.017
231. Varela Barca L, López-Menéndez J, Navas Elorza E, Moya Mur JL, Centella Hernández T, Redondo Palacios A, Rodríguez-Roda Stuart J. Long-term prognosis after surgery for infective endocarditis: Distinction between predictors of early and late survival. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(7):435–440 doi:10.1016/j.eimc.2018.10.017
232. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, Casalta JP, Riberi A, Chevalier F, Rusinaru D, Malaquin D, Remadi JP, Ammar AB, Avierinos JF, Collart F, Raoult D, Habib G. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 8;62(15):1384-92. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.029.
233. Monteiro TS, Correia MG, Golebiovski WF, Barbosa GIF, Weksler C, Lamas CC. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact. *Braz J Infect Dis*. 2017 May - Jun;21(3):240-247. doi: 10.1016/j.bjid.2017.01.006.
234. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010;121:114152.
235. San Roman JA, Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B *et al*. Rationale, design, and methods for the early surgery in infective endocarditis study (ENDOVAL 1): a multicenter, prospective, randomized trial comparing the state-of-the-art therapeutic strategy versus early surgery strategy in infective endocarditis. *Am Heart J*. 2008 Sep;156(3):431-6. doi: 10.1016/j.ahj.2008.04.006. Epub 2008 Jul 2.
236. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo xxi: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(7):394–406. doi:10.1016/j.eimc.2011.11.005
237. Botelho-Nevers S, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1290-1298.

238. Delahaye F, Rial MO, De Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 33 (1999), pp. 788-793.
239. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101: 68-76.
240. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; 2: 1071-3.
241. Iversen K, H.st N, Bruun NE, et al. Partial oral treatment of endocarditis. *Am Heart J* 2013; 165: 116-22.
242. Mzabi A, Kern.is S, Richaud C, Podglajen I, Fernandez-Gerlinger MP, Mainardi JL. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 607-12.
243. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2018 Aug 28. doi: 10.1056/NEJMoa1808312.
244. Colli A, Campodonico R, Gherli T. Early switch from vancomycin to oral linezolid for treatment of gram-positive heart valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jul;84(1):87-91. DOI:10.1016/j.athoracsur.2007.02.096
245. VanEperen AS, Segreti J. Empirical therapy in Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* infections: An Up-To-Date approach. *J Infect Chemother*. 2016 Jun;22(6):351-9. doi: 10.1016/j.jiac.2016.02.012. Epub 2016 Apr 8. DOI:10.1016/j.jiac.2016.02.012
246. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF . Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014 Mar 13;14:140. doi: 10.1186/1471-2334-14-140. DOI:10.1186/1471-2334-14-140
247. Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of left-sided native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1559-65.
248. Cervera C, del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A, Falces C, et al;

- Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:587-92.
249. Lacroix A, Revest M, Patrat-Delon S, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis: a costeffective strategy. *Med Mal Infect.* 2014;44: 327-30.
250. Pericàs JM, Llopis J, González-Ramallo V, Goenaga MA, Muñoz P, Fariñas MC, García-Leoni ME. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment (OPAT) for Infective Endocarditis: a Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *Clinical Infectious Diseases.* (2019) doi:10.1093/cid/ciz030
251. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis*2010; 51 Suppl 2:S198-208.
252. González-Ramallo VJ, Mirón-Rubio M, Mujal A, et al. Costs of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) administered by Hospital at Home units in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 50:114-8.
253. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:203-9.
254. Chapman AL, Seaton RA, Cooper MA, et al. Good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults in the UK: a consensus statement. *J Antimicrob Chemother*2012;67:1053-62.
255. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and Spanish Society of Domiciliary Hospitalization. [Consensus statement on OPAT by SEHAD-SEIMC]. 2017.
256. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis*2004;38:1651-72.
257. Kortajarena X, Goenaga MA, Iburguren M, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis in patients over 80 years. *Rev Esp Quimioter*2017; 30:276-9.
258. Buehrle DJ, Shields RK, Shah N, Shoff C, Sheridan K. Risk Factors Associated With Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy Program Failure Among Intravenous Drug Users. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx102.

259. Delahaye F, Alla F, B. guinot I, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 849-57.
260. Durante- Mangoni E, Bradley S, Selton Suty C, Tripodi M, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (19): 2095-103.
261. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J.* 2003;24:1576-83.
262. García Cabrera E, Luque R, Plata Ciezar A, Gálvez J, Ojeda G, Hidalgo Tenorio C, de Alarcón A. Evaluación del manejo del tratamiento anticoagulante en la endocarditis infecciosa. *Cir Cardio* 2019; 26(2):126-143. doi:10.1016/j.circv.2019.01.052
263. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M and Jensens JUS. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microb and Infect* 2011; 17:1078-83.
264. Fariñas MC, Torres C. Enterococo ¿un patógeno emergente? *Enf Inf Microbiol Clin* 2007; 25:500-7
265. Galvez-Acetal J, Almendro-delía M, Ruiz J, Martínez-Marcos FJ, Requena JM, et al. Influence of early surgical treatment on the prognosis of left-sided infective endocarditis: a mulcenter cohort study. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1397-140.
266. Cascales A. Análisis de una Cohorte de Pacientes con Endocarditis Infecciosa atendidos en un Hospital de Referencia Regional para Cirugía Cardiovascular: 2000-2012. Tesis doctoral
267. Fayad G, Leroy G, Devos P, Hervieux E, Senneville E, Koussa M, Leroy O. Characteristics and prognosis of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2011;20:223-8.

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

ANEXOS

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS:

Datos demográficos:

1. Fecha de nacimiento
2. Iniciales del paciente
3. Fecha de Ingreso: dd/mm/aaaa
4. Fecha de Alta: dd/mm/aaaa
5. Género: sexo: varón (1)// mujer (2)
6. Talla en cm
7. Peso en kg

Tipo de Endocarditis infecciosa (EI):

8. V. Natural (1)// V. Protésica (2) // Implante endovascular (3)

a) En caso de endocarditis protésica o implante endovascular:

Fecha de implante de prótesis: _____ y/o implante endovascular: _____

ó el intervalo de tiempo en meses hasta inicio de los síntomas:

- <2 meses
- 2-6 meses
- 6-12 meses
- >12 meses

b) Localización: Señalar todas las que correspondan:

Aortica (1) // mitral (2) // Tricúspide (3) // Pulmonar (4) // Cable de marcapaso-DAI (5)// No conocida (0) // otros (6)

Especificar Otros: _____

c) Caso nuevo (1) // Recidiva (2)

d) Clasificación de Duke: Definida (1) // Posible (2) // Probable (3)

e) Etiología microbiana: Género _____ Especie _____

f) ¿Fue intervenido el paciente durante el ingreso? No (0) // si (1)

g) *Éxitus* en el ingreso: No (0)// Si (1)

Episodio actual de EI:

9. Fecha de las primeras manifestaciones clínicas de la EI _____ (si la fecha es desconocida contestar 9a)

9a) ¿Cuándo ocurrieron aproximadamente las primeras manifestaciones clínicas? <2 semanas (1)// 2-4 semanas (2) // 1-3 meses (3) // 3-6 meses (4)// >6 meses (5) // Desconocido (0)

10. Fecha del primer contacto médico: dd/mm/aaaa

11. Fecha de ingreso en su hospital: dd/mm/aaaa

12. ¿El paciente fue trasladado a su hospital desde otra institución?

No (0)

Si (1) Fecha de la 1ª hospitalización _____ hospital (nombre/ciudad)

13. ¿Estaba el paciente en tratamiento con aspirina cuando se diagnosticó la EI?

No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

En caso afirmativo:

a) dosis diaria:

b) Tiempo de tto: <1mes (1)//1-6 meses (2) // >6 meses (3)

c) Se continuó tto con AAS durante la hospitalización: No (0)// Si (1), durante toda o la mayor parte de ella.

14. ¿Estaba el paciente con warfarina/dicumarínicos cuando se diagnosticó de EI?

No (0)// Si(1) // Desconocido/no documentado (3)

En caso afirmativo:

a) INR: UI (Poner último disponible si fue suspendido)

b) Tiempo de tto: <1mes (1)//1-6 meses (2) // >6 meses (3)

c) ¿Se continuó la administración de warfarina/dicumarínicos durante la hospitalización? No

(1) Si, durante toda o la mayor parte de la hospitalización

(2) No, se retiró en su mayor parte (fecha de retirada: ____)

(3) No, pero se cambió a heparina (Fecha ____)

Status valvular al inicio del episodio: Indicar fecha del ultimo reemplazo o marque nativa solamente.

	Natural	Reparada sin prótesis	V. reparada y prótesis	Prótesis mecánica	Prótesis Biológica	Homoinjerto	Autoinjerto
15. Aórtica Fecha							
16. Mitral Fecha							
17. Tricúspide Fecha							
18. Pulmonar Fecha							

Historial Médico (Diagnósticos conocidos antes del episodio de EI)

19. Fumador: Nunca (0) // Abandono <1mes (1) // Abandono >1mes (2) // Activo(3)
(nº cigarrillos___)

20. Enfermedad pulmonar crónica: No (0) / Si (1) // Desconocido (3)

a) EPOC: grados GOLD: Leve//moderado//grave//muy grave

b) Otra: especificar.

21. Enfermedad coronaria (evaluada antes o durante este episodio de EI)

No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Nº vasos con estenosis significativa (>50%): 0//1//2//3//
Desconocido/No documentado.

b) Estenosis principal izquierda>50% No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

c) IAM: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

d) Cirugía coronaria con bypass (previa) No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

22. Fibrilación Atrial/flutter : No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

23. Dispositivo cardiaco endocavitario: No(0) // Si (1) // Desconocido/No documentado(2).

a) Marcapaso: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

- b) Desfibrilador (DAI): No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
c) Combinado (DAI+MP):No (0)//Si (1)// Desconocido/No documentado(2)
24. Insuficiencia cardiaca congestiva: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
a) Clase NYHA: antes de este episodio de EI: I // II // III// IV
b) Miocardiopatía: No (0) // Si (1) especificar:
25. Diabetes Mellitus: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
a) Daño orgánico: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
26. Hipertensión: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
27. Hiperlipemia: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
28. Enfermedad Vascolar Periferica: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
29. Enfermedad cerebrovascular: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
a) ACV previo: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
b) AIT previo: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
30. Transplante: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
a) Especificar:
b) Tiempo desde el transplante en meses:
31. Enfermedad de tejido conectivo: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
32. Terapia inmunosupresora: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
33. Neoplasia: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
a) Leucemia/linfoma: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- Especificar:
b) Órgano sólido: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- Especificar:
- Metástasis: No (0) // si (1) especificar:

- Patología "benigna" de colon (pólipos)? No (0) /Si (1) Especificar__(fecha)

34. Creatinina Basal: _____ mg/dl Desconocido/no documentado (0)

35. Insuficiencia renal leve (Cr \leq 1,4mg/dl) No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

36. Insuficiencia renal moderada o grave No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Hemodiálisis: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

b) Diálisis peritoneal (actual) No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

37.- Ulcera péptica: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

38. Enfermedad Hepática: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Child Pugh (previo al episodio de EI) ___ desconocido (0)

b) MELD _____ ptos (previo al episodio de EI) / Desconocido (0)

39. Enfermedad neurológica (distinta a vascular) No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Demencia: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

b) ¿Presenta disfunciones neurológicas que afectan la deambulación o actividades básicas de la vida diaria? No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

40. VIH: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Diagnóstico previo de SIDA No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

b) Nº de CD4 previo a la EI _____ (hasta 4 meses) //Desconocido (0)

c) TARGA No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

d) Carga Viral previa a la EI (hasta 4 meses) _____/ Desconocido (0)

41. ADVP activo: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

42. Historia de EI previa: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) registrado en GAME: No (0) // Si, núm. ____/____

43. Cardiopatía congénita: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

Especificar:

44. Valvulopatía natural: No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

En caso afirmativo especificar: Reumática (1)/ degenerativa-calcificada (2)/ prolapso- mixoide(3)/ congénita (4)

45. Cirugía cardiaca valvular (previa): No (0)// Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

46. Función valvular:

a) Regurgitación aórtica: No(0)//si (1)—leve/moderado/grave// Desconocido/no documentado (2)

b) Estenosis Aortica: No(0)//si (1)—leve/moderado/grave// Desconocido/no documentado (2)

c) Regurgitación mitral: No(0)//si (1)—leve/moderado/grave// Desconocido/no documentado (2)

d) Estenosis mitral: No(0)//si (1)—leve/moderado/grave// Desconocido/no documentado (2)

47. Otra enfermedad de interés: No (0) // Si (1) especificar.

48. Índice de comorbilidad de Charlson: simple____ ajustado a edad____

Información de la prótesis:

49. ¿Tenía el paciente alguna prótesis o dispositivo?

- No (Ir a pregunta 55) (1)

- Si (1): completar sección de 50-54: completar si se presupone que ha podido ser la causa de la bacteriemia.

50. Catéter intravascular:	Presente	Fecha implante	Retirado	Fecha de retirada	Desbridado	Fecha de desbridado
Catéter central corta duración (no hemodiálisis)	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
Catéter central larga duración (tunelizado/reservorio)(No hemodiálisis)	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
Catéter intraarterial/Swan-Ganz	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
Catéter periférico	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
51. Dispositivo cardiaco						
Marcapasos	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
Marcapasos-DAI	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
Otro:	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
52. Hemodiálisis						
Prótesis vascular de hemodiálisis	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
Fistula A/V	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
Catéter de hemodiálisis de corta duración	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
Catéter de hemodiálisis de larga duración	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
53. Prótesis Articulares						
Prótesis de rodilla	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
Prótesis cadera	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	
54. Otro: especificar	No (0) Si (1)		No (0) Si (1)		No (0) Si (1)	

Cultivo / Serología:

55. ¿Hemocultivos extraídos? No (0) pasar a pregunta 56 // Si (1) : completar a y b

a) Fecha de los 1os hemocultivos extraídos

b) ¿Mostraron crecimiento los hemocultivos?

- No: (0): estaba el paciente en ese momento (0 en los 7d previos) con

ABT: No (0)/si (1)

- Si (1): (Rellenar formulario de HC en pág 27)

56. Durante el episodio de EI, ¿se le realizaron otros cultivos relacionados con la endocarditis?

- No: (0) ir a la siguiente sección.

- Si (1): Completar:

a) ¿cuál fue la muestra mas significativa entre esos otros cultivos y que ayudo a diagnosticar la EI?

- Válvula/Articulación/Catéter/LCR/Espuito/orina/Marcapasos/Otros abscesos sc.

- Completar formulario de otros cultivos: pg 30.

Serología/PCR:

Responder **NO** si la serología o PCR no esta documentado o desconocido. Si se desconoce titulo escribir ND, EN EL TITULO.

57. No (0) – continuar pregunta 58- SI (1)¿fueron positivas algunas de las siguientes? Indicar titulo.

a) *Bartonella*: No (0) / Si (1): Titulo_____

b) *Brucella* : No (0) / Si (1): Titulo_____

c) *Aspergillus*: No (0) / Si (1): Titulo_____

d) *Coxiella Burnetti*:

FASE I: No (0) / Si (1): Titulo_____

FASE II: No (0) / Si (1): Titulo_____

e) *Legionella*: No (0) / Si (1): Titulo_____

f) Otros: No (0) / Si (1): especificar:_____ Titulo_____

g) ¿ha sido archivado el suero? No (0) / Si (1) / se desconoce (DC)

58. ¿Se realizó PCR? No (0) continuar pregunta 68 // Si (1)

a) ¿cuál fue la fuente? Válvula (1)/ sangre (2) / Otros, especificar: (3)

b) ¿cuál fue el microorganismo? Género_____ Especie_____

Lugar presuntivo de adquisición de EI:

59. Para este episodio de EI ¿dónde piensa que se adquirió la EI?

- a) comunidad (1)
- b) Relacionada con el Sistema de Salud: hospitalaria
- c) Relacionada con el sistema de salud: No hospitalaria
- d) Desconocida

60. ¿Existe sospecha de foco bacteriémico? No (0) // Si (1) completar

- a) Odontológico (1)/ respiratorio (2)/ genitourinario (3)/ gastrointestinal (4)/ vascular (5:tipo_____) /cutáneo (6) / Otros (7, especificar)
- b) especifica foco detalladamente abscesos subcutáneos en paciente ADVP.

61. ¿Se realizó maniobra diagnóstica o terapéutica invasiva que fuera el presumible origen de la bacteriemia? No (0)/ si (1): especifica: fecha_____ y maniobra:

Ecocardiografía:

62. ¿Se le realizó al paciente un Ecocardiograma Transtorácico (ETT) en la evaluación diagnóstica inicial? No (0) / Si (1): Fecha: _____

63. ¿Se le realizó al paciente un Ecocardiograma transesofágico (ETE) en la evaluación diagnóstica inicial? No (0) / Si (1): Fecha: _____

64. ¿Cuál de los dos dio mayor información diagnóstica? ETT (1) / ETE (2) / No diferencias (0)

¿Hay pruebas de vegetaciones en las siguientes localizaciones?

65. Aortica: Presente: No / Posible / definida / D-ND // Oscilante: Si / no / D-ND

66. Mitral: Presente: No / Posible / definida / D-ND // Oscilante: Si / no / D-ND

67. Tricúspide: Presente: No / Posible / definida / D-ND // Oscilante: Si / no / D-ND

68. Pulmonar: Presente: No / Posible / definida / D-ND // Oscilante: Si / no / D-ND

69. Cuerdas tendinosas: Presente: No / Posible / definida / D-ND //Oscilante: Si /no/D-ND

70. Catéter: Presente: No / Posible / definida / D-ND // Oscilante: Si / no / D-ND

71. Pared del miocardio: Presente: No / Posible / definida / D-ND //Oscilante: Si/no/D-ND

72. Dispositivo IC: Presente: No / Posible / definida / D-ND // Oscilante: Si / no / D-ND

73. Otros: especificar:_____ Presente: No / Posible / definida / D-ND // Oscilante: Si / no / D-ND

¿ Hay signos de complicación intracardiaca? (para naturales o protésicas)

74. Perforación- rotura: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

a) En válvula mitral.

b) En raíz aórtica.

75. Pseudoaneurisma: : No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

c) En válvula mitral

d) en raíz aórtica

76. Absceso: : No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

e) En válvula mitral

f) En raíz aórtica

77. Fistula intracardiaca: : No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

g) describir trayecto

78. Otros: especificar:

Para pacientes con válvulas protésicas, ¿hay evidencia de complicaciones paravalvulares?

79.- Dehiscencia : No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

80. Nueva moderada-grave regurgitación paravalvular: : No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

Otros hallazgos:

81. Fracción de Eyección: ____% // Normal (1) – Deprimida (2)

82. Estimación de la arteria pulmonar derecha o presión sistólica ventricular: PSAP ____ Desconocido/ND

83. Derrame pericárdico: No (0) / Leve (1) / Moderado (2) / severo (3)

Regurgitación:

84. Mitral: Ninguna / leve/ moderada/ grave/ D/ND

85. Aórtica: Ninguna / leve/ moderada/ grave/ D/ND

86. Tricúspide: Ninguna / leve/ moderada/ grave/ D/ND

87. Pulmonar: Ninguna / leve/ moderada/ grave/ D/ND

Estenosis:

88. Mitral: Ninguna / leve/ moderada/ grave/ D/ND

89. Aórtica: Ninguna / leve/ moderada/ grave/ D/ND

90. Tricúspide: Ninguna / leve/ moderada/ grave/ D/ND

91. Pulmonar: Ninguna / leve/ moderada/ grave/ D/ND

Tamaño de la vegetación mas grande:

92. Mitral: ____mm x____mm ó D/ND

93. Aórtica: ____mm x____mm ó D/ND

94. Tricúspide: ____mm x____mm ó D/ND

95. Pulmonar: ____mm x____mm ó D/ND

96. Dispositivo IC: ____mm x____mm ó D/ND

97. Catéter IC : ____mm x____mm ó D/ND

98. Otros IC: ____mm x____mm ó D/ND

Características de la vegetación mas grande:

99. Movilidad: 1/ 2/ 3/4/D-ND

100. Extensión: 1/ 2/ 3/4/D-ND

101. Consistencia: 1/ 2/ 3/4/D-ND

Curso clínico: *¿alguno de los siguientes marcadores de endocarditis estuvo presente durante el episodio?*

102. Fiebre >38°C: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
103. Fenómenos vasculares: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
- i. Nódulos de Osler No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
 - ii. Hemorragias conjuntivales No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
 - iii. Manchas de Roth: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
 - iv. Lesiones de Janeway No (0)// Si (1)//Desconocido/No documentado (2)
 - v. Hemorragias en astilla No(0)// Si(1)//Desconocido/No documentado (2)
 - vi. Petequias: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
104. Embolismos: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
105. Nuevo soplo: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
106. Empeoramiento soplo previo: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
107. Esplenomegalias: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
108. F. Reumatoide elevado: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)
109. Proteína C reactiva: _____mg/dl Desconocido/No documentado (0)
110. VSG: _____MM 1^ºh Desconocido/ No documentado (0)
111. Glomerulonefritis No (0) // Si (1) Especificar biopsia: _____
// Desconocido/No documentado (2)
112. Otro fenómeno autoinmune: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

Desarrollo de complicaciones:

113. Fallo cardiaco de nueva aparición o empeoramiento del previo:

No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

- Si: a) Clase NYHA I/II/III/IV/ desconocido-no documentado (0)
- b) Secundario a insuficiencia de válvula mitral o aortica.
- c) Secundario a otra causa: Especificar: _____
- d) Fecha:

114. Infarto agudo Miocardio (durante el episodio de EI): No (0) // Si (1): Fecha: // Desconocido/No documentado (2)

115. ¿Había evidencia de aneurisma micotico extracardiaco? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Intracerebral / intraabdominal / Otro, especificar: _____

b) ¿Existió rotura? No(0) / Si (1) : Fecha: _____

116. ¿Había evidencia de bacteriemia persistente? (Hemocultivo + al 7º día de tto ATB apropiado) No (0) // Si (1)- completar en formulario de hemocultivo: pg 17-// Desconocido/No documentado (2)

117. ¿Evento vascular en el Sistema Nervioso Central? No (0) // Si (1) // Encefalopatía sin componente vascular identificado (2) // Desconocido/No documentado (3)

SI: a) Embolia sin hemorragia // embolia con hemorragia // hemorragia intracraneal

b) Extensión: Pequeño / Mediano/ Extenso

c) Localización:

d) Fecha:

En ausencia de síntomas neurológicos, ¿ se realizó TAC o RMN protocolizada?

No (0) // Si TC (1) // Si RMN (2)

118. Embolización (diferente al ictus cerebral): No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

- Si: a) Localización: multirrespuesta: Vascular / Esplénico / Renal / Hepático / Pulmonar / Otros: especificar _____

- b) Fecha:

En ausencia de síntomas abdominales, ¿ se realizó TAC o ecografía protocolizada? No (0)/ Si, TC (1) / Si , RM (2)

119. Embolia recurrente después de antibioterapia adecuada (mas de 7 días)?

No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

- Nº de émbolos: 1 // 2-4 // >4
- Continua con vegetación presente después del último embolo documentado?
No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2). Fecha:

120. ¿Nueva anomalía en la conducción? No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

- Localización: (seleccionar solo 1) : BRDHH / BRIHH/ FA-Flutter / Bloqueo cardiaco: 1º/2º/3º Fecha:

121. ¿Nueva insuficiencia renal? Empeoramiento de la cifra de creatinina o aclaramiento un 25%, por encima de 1.4mg/dl de creatinina: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

- Mayor nivel de creatinina antes de la cirugía _____mg/dl
- Mayor nivel de creatinina alcanzado: _____mg/dl Fecha:

122. ¿Existe taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, ó muerte súbita cardiaca revertida? No (0) // Si (1): Fecha: _____// Desconocido/No documentado (2)

123.- ¿Resucitación cardiopulmonar (RCP) ó masaje cardiaco? No (0) // Si (1) Fecha:_____// Desconocido/No documentado (2)

124. ¿Ventilación mecánica? (Antes del inicio e la anestesia de la cirugía)
No (0) // Si (1) Fecha:_____// Desconocido/No documentado (2)

125. ¿Aporte de aminos? Antes del inicio de la anestesia de la cirugía:
No (0) // Si (1) Fecha:_____// Desconocido/No documentado (2)

126. Balón intraaórtico, bomba u otro dispositivo de asistencia ventricular? No (0) // Si (1) Fecha: _____ // Desconocido/No documentado (2)

127. Angina Inestables: requiere nitratos intravenosos:
No (0) // Si (1) fecha: _____ // Desconocido/No documentado (2)

128. Shock séptico: antes de la cirugía: No (0) // Si (1) fecha: _____ // Desconocido/No documentado (2)

129. Sepsis grave: aunque sin criterios de shock: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

130. Empeoramiento de hepatopatía previa: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

- Child-pugh: tras el dx de EI: _____ // Desconocido- ND

- MELD: _____ ptos (tras el dx de ei) // Desconocido- ND

Tratamiento:

132. Tratamiento microbiano principal: marcar pautas utilizadas.

Tratamiento 1:

Fármaco 1: _____ dosis _____ mg cada _____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2: _____ dosis _____ mg cada _____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3: _____ dosis _____ mg cada _____ horas, desde _____ hasta _____

Especificar: Otros: _____ dosis _____ mg cada _____ horas, desde _____ hasta _____

* Si daptomicina, indicar por favor el peso del paciente (aprox): _____ kg.

Motivo de cambio:

Efectos 2ºs: No (0) /Si (1) /Especificar: Fármaco _____ efecto _____

**Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72h de tto _____mcg/ml.

Tratamiento 2:

Fármaco 1: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Especificar: Otros: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

* Si daptomicina, indicar por favor el peso del paciente (aprox): _____kg.

Motivo de cambio:

Efectos 2ºs: No (0) /Si (1) /Especificar: Fármaco _____ efecto _____

**Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72h de tto _____mcg/ml.

Tratamiento 3:

Fármaco 1: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Especificar: Otros: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

* Si daptomicina, indicar por favor el peso del paciente (aprox): _____kg.

Motivo de cambio:

Efectos 2ºs: No (0) /Si (1) /Especificar: Fármaco _____ efecto _____

**Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72h de tto _____mcg/ml.

132. Fecha de la primera dosis efectiva de antibióticos: _____

133. ¿La pauta antimicrobiana elegida fue apropiada? (según guías al uso) No (0)/Si (1)

a) precisar duración total de tratamiento antimicrobiano efectivo en días: __

134. Fecha de ultimo día de fiebre tras iniciar el tto efectivo: _____

135. Tiempo de terapia efectiva tras la cirugía: _____ días.

136. ¿Había indicación de cirugía cardiovascular? Independiente de que el paciente fuera o no intervenido) No (0)/ Si (1) / No lo tengo claro (2)

137. ¿Fue consultado el cirujano cardiaco en este caso? No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

a) ¿Recomendó el cirujano la intervención? No (0) / Si (1)

b) Fecha de la consulta:

c) Euroscore

d) logeuroscore:

138. ¿ El paciente recibió cirugía cardiovascular?

- No (0). Pero si estaba indicada y no se realizó, completar formulario de NO CIRUGIA en pg 25

- Si (1):

a) Fecha cirugía:

b) ¿Había evidencias de endocarditis en el momento de la intervención por los hallazgos quirúrgicos (vegetaciones/absceso/fistulas/perforaciones)? No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

c) ¿Hubo confirmación histológica, mostrando una endocarditis activa? No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

d) Cultivos valvulares: Positivo/ negativo / no realizado.

e) La cirugía fue realizada: De elección/ Urgente (en las siguientes 24 h por el equipo habitual) / Emergencia (En el mismo día de la indicación)

Especifica si lo deseas los hallazgos quirúrgicos y de AP _____

139. Motivo de Cirugía:

Especificar entre lo siguientes el motivo (s) de la cirugía:

- a) Signos de insuficiencia cardiaca izquierda (aclarar mas abajo si dehiscencia significativa)
- b) Embolias sistémicas de repetición.
- c) Endocarditis protésica precoz
- d) Endocarditis protésica tardía.
- e) Regurgitación valvular severa o dehiscencia protésica.
- f) Signos sugestivos de invasión miocárdica (bloqueo AV, imagen en ecocardio de absceso perivalvular o fístula Ao-Cavitaria.
- g) Persistencia del cuadro séptico (persistencia de hemocultivos positivos durante mas de una semana pese a tto antibiótico correcto)
- h) Infección por microorganismo agresivo . *Ej. S Aureus, S agalactiae, S pneumoniae, enterobacterias, Pseudomonas, levaduras o hongos filamentosos.*
- i) Recidiva de la endocarditis (reaparición de hemocultivos positivos para el mismo microorganismo en los primeros 3 meses de haber finalizado el tto)
- j) Otros: Especificar: _____

140. Resultados de la cirugía: Sin complicaciones / con complicaciones.

Detallar:

- i) Ictus isquémico
- ii) Hemorragia cerebral
- iii) Agravamiento de ictus previo/resangrado
- iv) Fracaso hemodinámico.
- v) Sangrado del lecho quirúrgico que precisa reintervención.
- vi) Infección del lecho quirúrgico (mediastinitis/osteomielitis)
- vii) Neumonía en paciente intubado
- viii) Sepsis por catéter
- ix) Fracaso renal o empeoramiento del previo que requiere HD.

x) Bloqueo cardiaco que requiere marcapasos definitivo.

xi) Polineuropatía del paciente crítico.

xii) Otras: especificar: _____

141. Tipo de cirugía valvular: marcar.

	No Cirugía	Reparada		Reemplazada			
		Sin prótesis	Con prótesis	Mecánica	Biológica	Homoinjerto	Autóloga
Aortica							
Mitral							
Tricúspide							
Pulmonar							

142. Tipo de Cirugía No Valvular:

a) Retirada de marcapasos o desfibrilador: Si , con CEC // Si , con tracción percutánea.

c) Otra cirugía cardiovascular: No (0)/ Si (1) Especificar:

143. Formulario de **NO cirugía** cuando estaba indicada:

Por favor, completar las siguientes preguntas si el paciente tenía una indicación clara para la cirugía, pero no fue intervenido.

¿cuál fue el motivo de no operarse?

- a) Ictus con severo deterioro neurológico.
- b) Hemorragia intracraneal
- c) Inestabilidad hemodinámica secundaria a sepsis
- d) Complejidad técnica
- e) No disponibilidad de cirugía cardiaca urgente.
- f) Mal pronóstico independientemente de la EI
- g) Paciente con mal pronóstico quirúrgico (Euroscore>50)
- h) Paciente/familia rehúsa
- i) Cirujano rehúsa
- j) Paciente fallece antes de la intervención
- k) Cirrosis hepática avanzada.
- l) Otras contraindicaciones de la cirugía, especificar.

144. Diseminación de la infección.

Diseminación de la infección		Confirmado por:				Especificar localización
		Cultivo	Radiología	Examen	Otros: especificar:	
Prótesis no articulares	No Si					
Absceso cutáneo	No Si					
Osteomielitis vertebral	No Si					
Osteomielitis no vertebral	No Si					
Absceso epidural	No Si					
Absceso psoas	No Si					
Embolismos pulmonares	No Si					
Empiema pulmonar	No Si					
Tromboflebitis séptica	No Si					
Abscesos viscerales						
Riñón	No Si					
Hígado	No Si					
Bazo	No Si					
Meningitis	No Si					
Endoftalmitis	No Si					
Absceso cerebral	No Si					
Otros: especificar _____	No Si					

Diseminación de la infección: -- Artritis séptica:

		Prótesis	Confirmado por			
			Cultivo	Radiología	Examen	Otros, especificar
Cadera	NO /SI					
Rodilla	NO /SI					
Hombro	NO /SI					
Codo	NO /SI					
Tobillo	NO /SI					
Otros, especificar:						

145. Fin del estudio:

- Vivo: (rellenar del a-e)

- Exitus (rellenar de f-h)

a) Fecha de alta del hospital:

b) Traslado a:

Domicilio/ Otro centro hospitalario / Residencia de ancianos / Hospitalización domiciliaria/ Cuidados paliativos / Traslado a centro de rehabilitación / Otros: especificar: _____

c) ¿Completó el tto de forma ambulatoria? No (0) / Si(1)

- Ámbito: Hospital de día / En domicilio

- Fechas de tto: _____ al _____

e) Situación final:

- Curado (*rellenar si se dispone de ya de hemocultivos negativos a los 3 meses*).

- Recidiva post-alta (*Aislamiento del mismo microorganismo en los 3 meses siguientes*).

- Re-infección precoz (*Por, ej, El protésica precoz por microorganismo diferente. Rellenar otro protocolo*).

- Éxitus por causa diferente a EI

f) Presencia de secuelas: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

- Si: - Leves (*no impiden el desarrollo normal de la actividad, ej. Disartria leve*)

- Moderadas: (*disminución de actividad en grado valorable, ej, hemoparesia parcial o insuficiencia cardiaca grado III de la NYHA*)

- Severas (*Ej, hemiplejía completa*)

g) Fecha de *Éxitus*:

h) Motivo del *Éxitus*:

146. Clasificación final:

a) Criterios clínicos (Duke)

- mayores:

- menores:

b) Criterios anatomopatológicos (cirugía o necropsia con vegetaciones):

Presentes / Ausentes / No realizados

c) Diagnostico final: El definida / El posible.

147. Datos suplementarios / complementarios del caso (si lo considera de interés)

Formulario de hemocultivo:

1. Número de hemocultivos positivos: _____ Fecha de los primeros positivos:

2. Número total de cultivos: _____ (1 punción intravenosa = 1 hemocultivo)

3. ¿Hubo al menos 2 hemocultivos positivos con 12 horas de intervalo? Si (1)/No (0)

4. ¿Fueron positivos 3/3 hemocultivos (ó la mayoría + si hay ≥ 4 muestras)? SI (1) /NO (0)

5. ¿Había evidencia de bacteriemia persistente? (hemocultivo positivo tras 7 días de tto antibiótico adecuado)

No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2) (si no se tomaron hemocultivos cada 24-48h)

a) Fecha del ultimo hemocultivo positivo:

b) N° de días de fiebre tras inicio de tto ATB efectivo:

c) N° de días de leucocitosis >12000 cels/ml: Desconocido/No documentado

6. ¿Fue una infección polimicrobiana? No (0) / Si (1) (Completar formulario hemocultivo polimicrobiano pg 28)

7. Género y/o especie del microorganismo: Género _____ Especie: _____

ANTIBIOTICOS	Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7. Gentamicina					
8. Penicilina					
9. Ampicilina					
10. Cloxacilina					
11. Cefazolina					
12. Ceftriaxona					Microdiluc
13. Vancomicina					E-test
14. Ciprofloxacino					
15. Rifampicina					
16. Daptomicina					
17. Otros:					
18. Otros:					
Para resistencia a Enterococcus					
19. Estreptomina de alto nivel					
20. Gentamicina de alto nivel.					

Formulario de Hemocultivo Polimicrobiano:

1. Género y/o especie del microorganismo infectante secundario:

2. Género: _____ Especie: _____

ANTIBIOTICOS	Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7. Gentamicina					
8. Penicilina					
9. Ampicilina					
10. Cloxacilina					
11. Cefazolina					
12. Ceftriaxona					Microdiluc
13. Vancomicina					E-test
14. Ciprofloxacino					
15. Rifampicina					
16. Daptomicina					
17. Otros:					
18. Otros:					
<i>Para resistencia a Enterococcus</i>					
19. Estreptomina de alto nivel					
20. Gentamicina de alto nivel.					

Formulario de Otros cultivos:

Rellene este formulario si contesto "sí" a la pregunta 66b del formulario

1. Género y/o especie del microorganismo: Género:____ Especie_____

ANTIBIOTICOS	Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7. Gentamicina					
8. Penicilina					
9. Ampicilina					
10. Cloxacilina					
11. Cefazolina					
12. Ceftriaxona					Microdiluc
13. Vancomicina					E-test
14. Ciprofloxacino					
15. Rifampicina					
16. Daptomicina					
17. Otros:					
18. Otros:					
<i>Para resistencia a Enterococcus</i>					
19. Estreptomicina de alto nivel					
20. Gentamicina de alto nivel.					

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO AL AÑO DE DIAGNÓSTICO:

1. Fecha de Alta: _____
2. Localización: Aortica / Mitral / Tricúspide / Pulmonar / Cable de marcapasos-DAI / Otras localizaciones: especificar: _____
3. ¿Recibió el paciente cirugía en el episodio de EI? No (0) / Si (1)

TRATAMIENTO:

4. ¿El paciente continuó con tratamiento tras el alta hospitalaria?
 - a) No (continua p5)
 - b) Tratamiento domiciliario
 - c) Hospitalización de día

Fármaco 1: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

Especificar: Otros: _____ dosis _____ mg cada ____ horas, desde _____ hasta _____

* Si daptomicina, indicar por favor el peso del paciente (aprox): _____ kg.

Motivo de cambio:

Efectos 2ºs: No (0) / Si (1), especificar: Fármaco _____ efecto _____

HEMOCULTIVOS:

5. ¿Al paciente se le realizaron hemocultivos de control? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 - a) Especificar cuando:
 - A los 2 meses / A los 4 meses / A los 6 meses / A los _____ meses
 - b) Resultado:
 - Negativo / positivo / Polimicrobiano

(En caso de hemocultivo polimicrobiano especificar los 2 gérmenes en el campo de texto)

6. Género y/o especie del microorganismo primario: Género: _____ Especie: _____

ANTIBIOTICOS	Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7. Gentamicina					
8. Penicilina					
9. Ampicilina					
10. Cloxacilina					
11. Cefazolina					
12. Ceftriaxona					Microdiluc
13. Vancomicina					E-test
14. Ciprofloxacino					
15. Rifampicina					
16. Daptomicina					
17. Otros:					
18. Otros:					
Para resistencia a Enterococcus					
19. Estreptomicina de alto nivel					
20. Gentamicina de alto nivel.					

CLINICA:

7. Disnea: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

a) Clase NYHA (antes de este episodio de EI) I/ II/ III/ IV

8. Secuelas de SNC: No / Mínimas / Moderadas / Graves

9. Otras secuelas: No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

a) especificar otras secuelas _____

10. Hubo algún evento durante el seguimiento No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

- Especificar evento _____

ECOCARDIOGRAFIA:

11. ¿Se realizaron Ecocardiografía de control? No (0) // Si (1)// Desconocido/No documentado (2)

a) especificar cuando:

- A los 2 meses / A los 4 meses / A los 6 meses / A los ____ meses

(Si no hubo tto quirúrgico en el episodio de EI completar b-d en caso contrario e-f)

b) Tamaño de la vegetación:

Sin vegetación / Menor tamaño/ Igual tamaño / Mayor tamaño / Otras vegetaciones

c) el paciente tiene regurgitación valvular:

No / leve / moderada / grave / D-ND

d) Otros hallazgos ecocardiográficos de interés:

e) Estado actual de la prótesis:

- Normofuncionante / Aumento de gradiente / Dehiscencia / D-ND

f) Fracción de Eyección: FE= ____%

- Normal / deprimida

CIRUGIA:

12. ¿Se ha sometido al paciente a la cirugía?

- No / No, pero no se descarta / Si / D-ND

a) Fecha de intervención:

b) Especificar intervención:

EVOLUCION FINAL:

13. Situación del paciente al año:

- Definitivamente curado

- Perdida de seguimiento
- Exitus relacionado con la EI
- Exitus no relacionado con la EI
- Recidiva
 - a) En caso de exitus, indicar fecha:
 - b) Causa de éxitus:

Estudio de una cohorte de pacientes con Endocarditis Infecciosa en un Hospital Universitario de Segundo Nivel.

