



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Factores pronósticos de la endocarditis infecciosa izquierda

Análisis propensivo sobre el impacto del
tratamiento quirúrgico

Memoria presentada por Juan Gálvez Acebal, licenciado en Medicina y
Cirugía para optar al grado de Doctor

Director: Dr D Jesús Rodríguez Baño

Sevilla, 2010

D. Jesús Rodríguez Baño, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Sevilla

Certifica:

Que la tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla que lleva por título “Factores pronósticos de la endocarditis infecciosa izquierda. Análisis propensivo sobre el impacto del tratamiento quirúrgico”, ha sido realizada bajo su dirección, por D. Juan Gálvez Acebal, licenciado en Medicina y reúne los requisitos necesarios para su presentación.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 12 de julio de 2010

Fdo. Dr Jesús Rodríguez Baño

A Virginia y a nuestras hijas Virginia y Julia

A todos nuestros pacientes, especialmente a aquellos, que a pesar de nuestros esfuerzos, no consiguieron superar la enfermedad “in memoriam”

Agradecimientos

La experiencia recogida en este trabajo es producto de la labor de muchos profesionales que han contribuido directa o indirectamente a su buen fin, a todos ellos quiero expresarle mi gratitud.

Agradezco especialmente al Dr. Rodríguez Baño su dirección y apoyo en la elaboración de la misma.

A mis compañeros del Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares, de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, cuyo trabajo durante muchos años ha hecho posible la realización de esta tesis.

A mis compañeros de la Sección de Enfermedades Infecciosas, por haber compartido durante todos estos años, el trabajo diario y haberme permitido dedicarme al estudio de esta enfermedad tan fascinante.

A mis compañeros de los Servicios de Cardiología y Cirugía Cardíaca por la estrecha colaboración y trabajo en equipo que hemos desarrollado en estos años, en beneficio de nuestros pacientes.

Al Dr Gili Miner, por su inestimable ayuda en los cálculos estadísticos del análisis propensivo.

A mi amigo el Dr. Ortega Calvo, que con su amistad y consejos me ha servido de continuo estímulo para llevar este trabajo adelante.

Difusión de los resultados

1. Publicaciones:

1. **J Gálvez-Acebal**, J Rodríguez-Baño, F Martínez-Marcos, JM Lomas, A Plata, JM Reguera, J Ruiz, J de la Torre-Lima, C Hidalgo-Tenorio. A de Alarcón. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results of the Andalusian Multicenter Cohort. BMC Infectious Diseases. 2010, 10: 17 (**Factor de Impacto: 2,55**)
2. MA Gutiérrez-Martín, **J Gálvez-Acebal**, Araji O. Indications for surgery and operative techniques in infective endocarditis in the present day. Infectious Disorder and Drugs Therapy, 2010.10: 32-46
3. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, **Gálvez J**, Ruiz J, Reguera JM, Noureddine M, de la Torre J, de Alarcón A. Health care-associated infective endocarditis. An undesirable effect of health care universalization. Clin Microbiol Infect. 2009 Sep 2. [Epub ahead of print] (**Factor de Impacto: 3,54**)
4. Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, de la Torre-Lima J, Plata-Ciésar A, Reguera-Iglesias JM, Ruiz-Morales J, Márquez-Solero M, **Gálvez-Acebal J**, de Alarcón-González A. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27: 571-579. (**Factor de Impacto: 1,43**)
5. JL de Haro, JM Lomas, A Plata, J Ruiz, **J Gálvez**, J de la Torre, C Hidalgo-Tenorio, JM Reguera, M Márquez, F Martínez-Marcos, A de Alarcón. Endocarditis en válvulas nativas izquierdas por estafilococos coagulasa negativos: una entidad en alza. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2008; 26: 263-268. (**Factor Impacto: 1,43**)

2. Comunicaciones a congresos

- a. **J Gálvez-Acebal**, J Rodríguez-Baño, A de Alarcón, JM Reguera, A Plata, J Ruiz, JM Lomas, F Martínez-Marcos, J de la Torre-Lima, C Hidalgo-Tenorio. Prognostic factors in left-sided infectious endocarditis in referral and non referral centers: the multicenter GEICV cohort. 47º Congreso de la ICAAC, Chicago, Illinois, EEUU, 2007.
- b. **J Gálvez-Acebal**, F Martínez-Marcos, R Ivanova, M Noureddine, A Plata, J de la Torre-Lima, C Hidalgo-Tenorio, J Lomas, J Ruiz, J reguera, A de Alarcón. Evolution of prognostic factors in left-sided endocarditis: The multicentric GAEICV-SAEI Study. 10th International Symposium on modern concept in endocarditis and cardiovascular infections. Nápoles, Italia. 2009.

- c. **J Gálvez-Acebal**, R Ivanova, M Nouredaine, A Plata, J Ruiz, FJ Martínez-Marcos, JM Lomas, JM Reguera, C Hidalgo-Tenorio, J de la Torre-Lima, A de Alarcón. Influencia de la cirugía en el pronóstico de la endocarditis infecciosa izquierda: Análisis propensivo en una cohorte multicéntrica. XI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, Córdoba, 2009.
- d. **J Gálvez-Acebal**, M Almendro, R Ivanova, F Martínez-Marcos, A Plata, J de la Torre, C Hidalgo-Tenorio, J Ruiz, JM Lomas, LM Reguera, A de Alarcón. Impact of early surgical treatment on mortality in left-sided infective endocarditis: propensity analysis. 50º Congreso de la ICCAC, Boston, Massachusetts. EEUU, 2010.

Abreviaturas

ECN: Estafilococos coagulasa negativos

EI: Endocarditis Infecciosa

ETT: Ecocardiografía transtorácica

ETE: Ecocardiografía transesofágica

HACEK: Acrónimo de *Haemophilus sp.*, *Actinobacillus sp.*, *Cardiobacterium sp.*, *Eikenella sp.*, *Kingella sp.*

HR: Hazard ratio

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

IP: Índice propensivo

RIC: Rango intercuartílico

OR: Odds ratio

PCR: Proteína C reactiva

PCR: Reacción de cadena de polimerasa

RNM: Resonancia nuclear magnética

SGV: *Streptococcus* grupo *viridans*

UDVP: Usuarios a drogas por vía parenteral

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

Indice

1. Introducción	1
1.1. Incidencia	3
1.2. Endocarditis relacionadas con los cuidados sanitarios.....	3
1.2.1. Endocarditis en pacientes hemodializados	5
1.3. Cardiopatía predisponente	6
1.3.1. Endocarditis protésica	7
1.3.2. Endocarditis asociada a marcapasos y desfibriladores	10
1.4. Cambios etiológicos	11
1.4.1. Endocarditis con hemocultivo negativo	13
1.5. Nuevos métodos diagnósticos	16
1.5.1. Criterios diagnósticos actuales	16
1.5.2. Ecocardiografía	17
1.5.3. Métodos de diagnóstico molecular	18
1.5.4. Otros métodos diagnósticos	20
1.6. Complicaciones	20
1.6.1. Embolismos	21
1.6.2. Extensión perivalvular	23
1.6.3. Manifestaciones neurológicas	25
1.7. Novedades en la terapéutica antimicrobiana	27
1.7.1. Nuevas pautas de antimicrobianos	27
1.8. Nuevos antimicrobianos	30
1.8.1. Pronóstico	31
1.8.2. Mortalidad precoz	31
1.8.3. Supervivencia: Mortalidad tardía	36
1.8.4. Recidivas y recurrencias	36
1.9. Tratamiento quirúrgico	38
1.9.1. El papel de la cirugía	38
1.9.2. Estudios propensivos	39
1.9.3. Momento de la cirugía	41
1.9.4. Indicaciones	42
1.9.4.1. Insuficiencia cardiaca	42
1.9.4.2. Infección persistente	44
1.9.4.2.1. Extensión perivalvular	44
1.9.4.2.2. Microorganismos de tratamiento difícil	46
1.9.4.3. Prevención de embolismos	46
1.9.4.4. Endocarditis protésica	47
1.9.4.5. Tratamiento quirúrgico en pacientes con manifestaciones neurológicas	49
2. Justificación	51
3. Objetivos	54
4. Material y métodos	56
4.1. Población	57
4.2. Criterios de inclusión	57
4.3. Variables	58
4.4. Análisis estadístico	60
5. Resultados	62
5.1. Datos generales	62
5.2. Factores predisponentes	64

5.2.1. Cardiopatía predisponente	64
5.2.2. Enfermedades concomitantes	65
5.3. Manipulaciones o procedimientos diagnóstico-terapéuticos	66
5.4. Etiología	68
5.5. Datos clínicos	71
5.5.1. Síntomas y signos	71
5.5.2. Complicaciones	72
5.5.2.1. Insuficiencia cardiaca severa	73
5.5.2.2. Embolismos	74
5.5.2.3. Complicaciones neurológicas	75
5.5.2.4. Extensión perivalvular	75
5.5.2.5. Sepsis grave	75
5.6. Ecocardiografía	76
5.7. Tratamiento quirúrgico	78
5.8. Pronóstico	79
5.8.1. Mortalidad intrahospitalaria	79
5.8.2. Supervivencia	85
6. Impacto del tratamiento quirúrgico	86
6.1. Características de los pacientes intervenidos.	86
6.2. Índice propensivo	87
6.3. Emparejamiento de casos	88
6.4. Supervivencia	88
7. Discusión	93
7.1. Estudio descriptivo	94
7.2. Factores pronósticos	98
7.3. Impacto del tratamiento quirúrgico	103
8. Conclusiones	106
9. Referencias bibliográficas	109
10. Anexo.....	138

Indice de tablas

1. Características de la series de endocarditis relacionadas con cuidados sanitarios	5
2. Características de las series de endocarditis en pacientes hemodializados	6
3. Características de series de endocarditis protésicas	10
4. Etiología en diferentes series	13
5. Etiología según tipo de endocarditis	13
6. Criterios diagnósticos de Dukes, modificados	16
7. Resultados de estudios de PCR en tejido valvular	19
8. Criterios para utilizar pautas cortas de antibioterapia	28
9. Mortalidad en diferentes series	33
10. Estudios de factores pronósticos	35
11. Estudios propensivos sobre la influencia del tratamiento quirúrgico	42
12. Resultados del tratamiento quirúrgico en complicaciones perivalvulares	46
13. Indicaciones y tiempo del tratamiento quirúrgico	48
14. Deterioro neurológico en relación con el tratamiento quirúrgico	51
15. Centros participantes	58
16. Evolución de los casos en función de la edad y sexo	65
17. Evolución de las cardiopatías predisponentes	66
18. Evolución de las enfermedades concomitantes	67
19. Evolución de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos	68
20. Procedimientos vasculares	69
	10

21. Etiología	70
22. Etiología en función del tipo de endocarditis	72
23. Factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca	74
24. Frecuencia de hemorragia cerebral en pacientes anticoagulados	77
25. Hallazgos ecocardiográficos	79
26. Evolución del tratamiento quirúrgico	80
27. Factores pronósticos de mortalidad intrahospitalaria . Características generales	82
28. Factores pronósticos de la mortalidad intrahospitalaria. Etiología	83
29. Factores pronósticos de la mortalidad Intrahospitalaria. Datos clínicos, ecocardiográfico y tratamiento	84
30. Factores pronósticos de la mortalidad intrahospitalaria, Análisis multivariante	85
31. Factores pronósticos de la mortalidad 12 meses. Análisis multivariante	86
32. Modelo multivariante de las variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico	87
33. Características de los casos intervenidos quirúrgicamente, en el conjunto de la cohorte y tras emparejamiento de casos	89,90,91
34. Análisis multivariante de la supervivencia en casos emparejados según el índice propensivo para realizar tratamiento quirúrgico	92

Indice de figuras

1. Evolución de casos en mayores de 65 años	65
2. Evolución de casos de adquisición nosocomial	69
3. Evolución de los principales microorganismos	71
4. Datos clínicos	73
5. Evolución de las complicaciones	74
6. Evolución de los episodios embólicos	75
7. Estudios ecocardiográficos	78
8. Evolución de las indicaciones del tratamiento quirúrgico	80
9. Evolución de la mortalidad intrahospitalaria	81
10. Evolución del conjunto de la cohorte	85
11. Supervivencia en relación con el tratamiento	93

INTRODUCCION

“It is use from time to time to take stock, so to speak, of our knowledge of a particular disease, to see exactly where we stand in regard to it, to inquire to what conclusions the accumulated facts seem to point, and to ascertain in what direction we may look for fruitful investigations in the future.”

Sir William Osler. Gulstonian lectures on malignant endocarditis¹

La endocarditis infecciosa es infrecuente, pero su mortalidad continúa siendo elevada. En los últimos años esta entidad ha experimentado cambios importantes debido a que sus características clínicas y epidemiológicas han ido modificándose a lo largo del tiempo^{2,3}. Además en los últimos años se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos como la ecocardiografía transesofágica y el diagnóstico molecular⁴, lo que ha permitido un diagnóstico más preciso. Sin embargo, las pautas antibióticas son muy similares a las utilizadas desde hace décadas, desconociéndose aún el papel de los nuevos antimicrobianos. Asimismo, aunque la cirugía ha supuesto un notable avance en algunos casos, su papel es incierto en otros.

Por todo ello, como señalaba William Osler hace ya más de un siglo, es importante revisar las características que definen las endocarditis infecciosa en el siglo XXI, así como los avances diagnósticos y terapéuticos de los últimos años, para conocer la situación actual de la enfermedad y saber hacia donde deben dirigirse nuestros esfuerzos como investigadores.

1. Incidencia.

Hasta hace pocos años, la mayoría de los datos conocidos acerca de la incidencia de la endocarditis infecciosa se referían a series clínicas descriptivas con un número relativamente pequeño de casos, recogidos en uno o varios centros, generalmente hospitales de referencia, por lo que es posible que en varios de estos trabajos exista un sesgo de selección hacia los casos más complicados⁵.

En una recopilación de los artículos publicados entre 1993 y 2003, en las que se describían 3.784 episodios, la mediana de incidencia fue de 3,6 por 100.000 habitantes/ año (rango de 0,3 a 22,4)⁶ aunque la metodología y las características de las series fueron muy heterogéneas. Bouza et al. en una serie de casos recogidos durante los años 1994 a 1996 en Madrid observaron una incidencia de 6,4 casos por 100.000 habitantes/año⁷. Otra serie danesa, con 3.351 casos recogidos entre los años 1980 y 1997 apreció un aumento de la incidencia desde 3,5 a 5 por 100.00 habitantes/ año⁸. Dos estudios poblacionales más recientes comunican cifras de 3,1 casos por 100.000 habitantes en una serie realizada en varios hospitales franceses durante el año 1999⁹, mientras que otro estudio realizado en un condado de Minnessota (EEUU) durante los años 1970 a 2000, la incidencia osciló entre 5 y 7 casos por 100.000 habitantes, permaneciendo estable durante ese periodo de tiempo¹⁰.

2. Endocarditis relacionadas con los cuidados sanitarios

En los últimos años se observa un incremento de casos relacionados con procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos realizados en

hospitales, o como se define más recientemente, “relacionados con la asistencia sanitaria” dado que no solo se relacionan con el ambiente hospitalario sino el procedimiento en sí mismo, que en algunos casos puede realizarse ambulatoriamente y manifestarse incluso varios meses después. Ben-Amí et al. observaron que la incidencia de endocarditis en pacientes hospitalizados en los 6 meses anteriores a su diagnóstico era 25 veces superior a los que no habían tenido hospitalización previa, siendo su etiología similar a la que ocasionaba infecciones nosocomiales, constituida principalmente por estafilococos coagulasa negativos (ECN), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) y bacilos gramnegativos¹¹.

Su frecuencia oscila entre el 9 y 20% de los casos de endocarditis, aunque si se consideran además de los estrictamente nosocomiales, los relacionados con la atención sanitaria, esta cifra puede ser aún mayor. Su mortalidad es en general más elevada que los casos adquiridos en la comunidad. La etiología más frecuente suelen ser los cocos grampositivos y la mayoría se originan en el curso de procedimientos intravasculares o manipulaciones sobre el tracto urinario¹².

Martín-Dávila y cols., en una serie de 493 casos de endocarditis diagnosticados en un periodo de 15 años, observaron que el 8% eran de adquisición nosocomial, con una tendencia creciente, no solo sobre válvulas nativas sino también en válvulas protésicas, siendo en el 55% de los casos ocasionados por procedimientos intravasculares e infecciones asociadas a catéteres intravasculares¹³. En una cohorte prospectiva realizada por el Grupo Colaborativo Internacional para el estudio de la endocarditis, el 39% de los pacientes con endocarditis por *S. aureus* la habían adquirido a través de una

infección relacionada con la atención sanitaria¹⁴. Dos estudios recientes han señalado como las características de los pacientes que desarrollan la endocarditis durante su estancia hospitalaria son similares a las de los pacientes que la desarrollan en relación con procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados fuera del mismo, caracterizándose por ser pacientes con mayor comorbilidad, causados por microorganismos similares y con una elevada mortalidad, determinada en parte por la imposibilidad de llevar a cabo el tratamiento quirúrgico^{15,16}. Las características principales de estas series se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de las principales series publicadas de endocarditis relacionadas con cuidados sanitarios

	Fdez Hidalgo et al¹⁵ (N=83)	Benito et al (ICE)¹⁶ (N=557)
Edad media (±DS), rango	65,3 ±16,4	63 (50-73)
Índice de Charlson medio (±DS)	2,5± 2,3	-
Catéter intravenoso	39,8%	49%
Hemodialis	9,6%	10%
Manipulaciones urológicas	6%	5%
<i>S. aureus</i>	33,7%	45%
SARM	29%	47%
<i>Enterococcus</i> sp	22,9%	15%
ECN	21,7%	13%
Mortalidad	45,8%	25%

2.1. Endocarditis en pacientes hemodializados

Constituyen un grupo peculiar de endocarditis relacionadas con la atención sanitaria. Estos pacientes tienen mayor incidencia de endocarditis que la población general, por su mayor frecuencia de valvulopatías degenerativas relacionadas con la alteración del metabolismo fosfo-cálcico, junto con una mayor frecuencia de bacteriemias en relación con los accesos vasculares¹⁷. *S. aureus* es el principal agente etiológico, en muchos casos resistentes a

metecilina¹⁸, con el consiguiente riesgo de complicaciones y pronóstico desfavorable tanto precoz como tardío.

En la tabla 2 se recogen las principales características de 3 series de endocarditis infecciosa en pacientes hemodializados.

Tabla 2. Principales características de varias series de endocarditis infecciosas en pacientes hemodializados

Variable	McCarthy et al ¹⁹ (N=20)	Spies et al ²⁰ (N=40)	Kamalakkanan et al ²¹ (N=69)
Edad media (±DS) años	63±11	59±15,4	53±13
Valvulopatía previa	17 (85%)	18 (46%)	10 (21%)
Duración previa de hemodiálisis (media±DS) meses	24,2±20,5	36,4±56,4	37±32
Acceso vascular			
Fístula nativa	2 (10%)	24 (60%)	8 (12%)
Fístula protésica	14(70%)	7 (18%)	15 (22%)
Catéter permanente	6 (30%)	12 (18%)	46 (67%)
Duración acceso vascular (media±DS) meses	15,9±18,6	22,32±32,4	10±2
Etiología			
<i>Staphylococcus aureus</i>	8(40%)	26 (65%)*	40 (58%)**
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (20%)	9 (23%)	5 (7%)
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	3 (15%)	-	3 (4%)
<i>Staphylococcus coagulasa neg</i>	2 (10%)	5 (12%)	10 (14%)
Cirugía		15 (38%)	15 (22%)
Mortalidad			
30 días	6(30%)	21(52%)	34 (49%)
1 año	12(60%)		

DS: Desviación estándar. *S aureus resistente a metecilina 6 (23%) ** SAMR 17 (42%)

En otros apartados se hace referencia a otros tipo de endocarditis que con frecuencia también se relacionan con los cuidados sanitarios, como son las endocarditis protésicas y las relacionadas con dispositivos de electroestimulación intracardiaca

3. Cardiopatía predisponente

En la patogenia de esta entidad intervienen dos aspectos fundamentales: en primer lugar la lesión valvular previa que condiciona un flujo turbulento, con la formación de irregularidades sobre la superficie endocárdica y en segundo lugar, la ocurrencia de bacteriemia que puede originarse en distintos focos, con la colonización de la lesión anterior y formación de vegetaciones. En este proceso desempeña un papel fundamental la adherencia bacteriana al endotelio valvular previamente dañado, en la que intervienen tanto factores bacterianos como tisulares; los estreptococos y los estafilococos poseen en su superficie adhesinas denominadas MSCRAMM que reaccionan fácilmente con moléculas de la matriz de las válvulas lesionadas. Además *S. aureus* puede penetrar activamente a través de las células endoteliales, gracias a la expresión de diversos genes (*agr* y *sar*) que autorregulan la secreción de toxinas y hemolisinas y facilitan su capacidad invasora. Una vez colonizado el epitelio los microorganismos sobreviven en el interior de las vegetaciones donde evitan la acción de los sistemas de defensa del huésped²².

Hasta hace algunos años, la valvulopatía de origen reumático era la lesión predisponente más frecuente, pero en la actualidad la mayoría de los casos que afectan a válvulas nativas están relacionados con lesiones degenerativas (como la esclerosis valvular aórtica) y congénitas (como la válvula aórtica bicúspide o el prolapso valvular mitral)²³. También se han incrementado el número de casos sobre dispositivos intracardíacos, ya sean válvulas o dispositivos de electroestimulación. Por otro lado se observa un número importante de casos con afectación de válvulas nativas sin lesión previa, probablemente como consecuencia del incremento de casos ocasionados por microorganismos más virulentos como *S. aureus*¹⁴.

3.1. Endocarditis protésica

La mayoría de las series publicadas muestran que entre el 15-25% de los casos afectan a válvulas protésicas, con una frecuencia creciente en los últimos años¹³. Su incidencia respecto del total de pacientes intervenidos para colocación de una prótesis valvular es baja, oscilando entre 0,32 a 1,2% por paciente y año, con un riesgo acumulado del 5% a los 10 años²⁴. Estas infecciones afectan tanto a prótesis valvulares biológicas como metálicas, y con menor frecuencia, a homoinjertos, valvuloplastias o anillos perivalvulares²⁵. Se distinguen dos tipos de endocarditis protésicas: las precoces y las tardías, que difieren tanto en su etiopatogenia como en su manejo terapéutico. Las precoces se adquieren habitualmente por contaminación durante el acto quirúrgico, por lo que suelen originarse a partir de la sutura del anillo de inserción, siendo frecuente la formación de abscesos perivalvulares y dehiscencias, lo que les confiere mayor gravedad y necesidad de tratamiento quirúrgico²⁶. Actualmente tiende a considerarse como formas precoces las que se producen hasta un año después de su implantación, pues si bien la mayoría se manifiestan en el primer o segundo mes, en el caso de que esté ocasionada por ECN puede manifestarse varios meses después²⁷. En prótesis biológicas la infección parece iniciarse con mayor frecuencia a partir de las cúspides, ocasionando disfunción valvular y menor tendencia a la extensión perivalvular. Muchos casos están ocasionados por ECN^{27,28} por su especial capacidad para formar biocapas sobre superficies protésicas, aunque en series más recientes *S. aureus* fue el microorganismo causal más frecuente^{29,30}. Otras etiologías menos frecuentes son bacilos gramnegativos y hongos (especialmente

Aspergillus sp.). En cambio las endocarditis protésicas tardías son similares a las que afectan a válvulas nativas, con predominio de *Streptococcus sp.* y *Staphylococcus sp.*¹⁶. La mayoría de las endocarditis protésicas tardías son adquiridas en la comunidad aunque en los últimos años se observa un incremento de casos relacionados con la atención sanitaria^{12,13}.

Los pacientes portadores de prótesis valvulares constituyen una población de alto riesgo para desarrollar endocarditis infecciosa, especialmente cuando sufren bacteriemia por *S. aureus* (hasta el 50%)³¹. Los casos ocasionados por ECN suelen afectar a pacientes con mayor comorbilidad y suelen tener un curso complicado, caracterizado por insuficiencia cardiaca severa y formación de abscesos intracardiacos, por lo que precisan habitualmente tratamiento quirúrgico³².

El diagnóstico de estas endocarditis requiere la práctica de ecocardiografía transesofágica, por su mayor sensibilidad, para la detección de vegetaciones y complicaciones perivalvulares^{24,25}. La mortalidad es elevada especialmente en las formas precoces, que llega a ser cercana al 50%^{27,28}, siendo necesario en la mayoría de los casos tratamiento quirúrgico así como pautas antibióticas prolongadas por vía intravenosa²⁴⁻²⁶.

En la tabla 3 se recogen las principales características de 3 series prospectivas recientes de endocarditis protésicas, dos de las cuales fueron estudios multicéntricos.

Tabla 3. Principales características de las endocarditis protésicas en varias series

	Habib et al ²⁹ N= 104	Wang et al ³⁰ N=556	Hill et al ³³ N=80
Periodo de estudio	1991-2003	2000-2005	2000-2006
Edad media (años)	60	65	68
Precoces	20 (19%)	71 (13,8%)	21 (26%)
Nosocomiales	NR	203 (36,5%)	31 (39%)
Etiología			
<i>Staphylococcus aureus</i>	21 (20%)	128 (23%)	23 (29%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	4 (4%)	94 (16,9%)	14 (18%)
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	12 (10%)	67 (12,1%)	10 (13%)
<i>Enterococcus sp</i>	12 (10%)	71 (12,8%)	15 (19%)
Abscesos peirivalvulares	53 (51%)	165 (29,7%)	25 (31%)
Cirugía	51 (49%)	272 (48,9%)	37 (46%)
Mortalidad global	22 (21%)	127 (22,8%)	23 (29%)*
Recidivas	5 (5%)	NR	7 (9%)

* Mortalidad a 6 meses. NR: No recogida

3.2. Endocarditis asociada a marcapasos y desfibriladores

Las infecciones asociadas a dispositivos de electroestimulación intracardíacos (marcapasos endocavitarios y desfibriladores implantables) se han incrementado en los últimos años; un estudio poblacional observó una incidencia de 1,14 episodios de endocarditis por 1000 días-dispositivo, siendo superior para desfibriladores en relación con marcapasos³⁴. Las infecciones sistémicas afectan tanto el electrocatéter como las válvulas o la pared del endocardio adyacente, generalmente a nivel de cavidades derechas y válvula tricúspide, aunque puede existir afectación valvular mitral y/o aórtica entre el 10 y 15% de las ocasiones^{35,36}. Se adquieren bien en el momento de la implantación (infecciones precoces) o a lo largo de la vida del paciente (infecciones tardías), generalmente a partir de bacteriemias de otros orígenes, o durante las manipulaciones que se realizan sobre el generador³⁷. En este sentido Chamis et al observaron que hasta el 40% de los pacientes portadores de marcapasos que sufrían una bacteriemia por *S. aureus* desarrollaban endocarditis sobre el dispositivo³⁸.

Desde el punto de vista clínico pueden coexistir las infecciones locales (limitadas a la bolsa del generador) y sistémicas (las que cursan con bacteriemia, afectación del electrocatéter y/o endocardio) aunque pueden observarse casos con infección aparentemente local que cursan con bacteriemia y casos con infección sistémica que no presentan signos de infección locales³⁹. La afectación tricuspídea es frecuente y suele cursar como el resto de las endocarditis derechas, con fiebre y embolismos pulmonares sépticos. Los agentes causales más frecuentes suelen ser estafilococos. En la mayoría de los casos suele ser suficiente el estudio mediante ecocardiografía transtorácica (ETT) para demostrar la existencia de vegetaciones a nivel valvular, sin embargo la demostración de vegetaciones sobre el electrocatéter precisa habitualmente de ecocardiografía transesofágica (ETE), por su mayor sensibilidad⁴⁰. El tratamiento de estos tipos de endocarditis requiere tanto antibioterapia específica prolongada como la retirada del dispositivo infectado^{41,42}.

4. Cambio etiológicos

El 80% de los casos de las endocarditis infecciosas están ocasionadas por cocos grampositivos aerobios, fundamentalmente estreptococos y estafilococos. Tradicionalmente la mayor parte de los casos eran debidos a *Streptococcus* del grupo viridans (SGV), sin embargo recientemente se observa un predominio de casos originados por estafilococos en relación, hasta hace algunos años con la adicción a drogas por vía parenteral y más tarde con procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos intravasculares⁴³. Aunque en algunos estudios poblacionales continúa observándose un ligero predominio de SGV^{9,10}, el microorganismo causal más frecuente en la mayoría

de los estudios prospectivos y multicéntricos recientes es *S. aureus*. Así, en la serie publicada por Fowler et al. en la que participaron 39 hospitales de 16 países, éste fue el microorganismo predominante, causando el 31,4% de los episodios, estando relacionados con la atención sanitaria en el 39,1% de las ocasiones, y un 27,4% causados por cepas resistentes a meticilina, aunque con diferencias importantes dependiendo de la región estudiada¹⁴.

Estudios más recientes vienen observando también un incremento del número de casos por estreptococos distintos al grupo viridans, como *Streptococcus bovis* y *Enterococcus spp*, en relación con la mayor edad de los pacientes y la presencia de enfermedades digestivas y urológicas concomitantes⁴⁴. En el caso de *S. bovis* se ha observado un notable incremento del número de casos en Francia, en relación a otros países europeos⁴⁵, afectando sobre todo a pacientes de mayor edad y enfermedades concomitantes como diabetes, lesiones colónicas y cirrosis hepática, y residencia en zonas rurales⁴⁶.

También se ha observado en estudios recientes un incremento de casos ocasionados por ECN sobre válvulas nativas, a diferencia de lo observado anteriormente, cuando afectaba fundamentalmente a dispositivos protésicos⁴⁷.

Otra etiologías como bacilos gram negativos, microorganismos del grupo HACEK y hongos continúan siendo infrecuentes, sin apenas variaciones en su incidencia.

En las tablas 4 y 5 se recoge la etiología de varias series publicadas en los últimos años, en ellas pueden observarse diferencias etiológicas en función del área geográfica estudiada, así como del tipo de endocarditis.

Tabla 4. Etiología en diferentes estudios

Microorganismos	Murdoch et al ⁴⁸ N=2781 Multicéntrica internacional 2000-2005	Nakatami et al ⁴⁹ N=848 Multicéntrica Japón 2000-2001	Ferreiros et al ⁵⁰ N=470 Multicéntrica Argentina 2001-2002	Letaief et al ⁵¹ N=440 Multicéntrica Túnez 1991-2000	Garg et al ⁵² N=198 Unicéntrica India 1992-2001
<i>S aureus</i>	31%	17%	30%	12%	15%
SGV	17%	32%	27%	11%	20%
SCN	11%	9%	7%	6%	5%
<i>Enterococcus spp</i>	10%	7%	10%	4%	8%
<i>Streptococcus bovis</i>	6%	NR	5%	2%	3%
Otros estreptococos	6%	9%	6%	5%	NR
HACEK	2%	NR	6%	1%	NR
Hongos	2%	1%	1%	1%	2%
Polimicrobiana	1%	NR	2%	NR	2%
Cultivo negativo	10%	0,1%	11%	50%	32%
Otros	4%	8%	1%	8%	17%

NR: No recogida

Tabla 5. Etiología de 2.781 casos de endocarditis infecciosa en población general y grupos específicos⁴⁸

Microorganismos	Nativa Población General (n=1644)	Nativa UDVP* (n=1644)	Protésicas (n=563)	MP/DAI ⁺ (n=172)
<i>S aureus</i>	28%	68%	23%	35%
<i>ECN</i>	9%	3%	17%	26%
SGV	21%	10%	12%	8%
Otros <i>Streptococcus</i>	7%	2%	5%	4%
<i>Enterococcus spp</i>	11%	5%	12%	6%
Grupo HACEK	2%	0	2%	0,5%
Polimicrobiana	1%	3%	1%	0%
Otras bacterias	3%	4%	7%	6%
Hongos	1%	1%	4%	1%
Hemocultivo negativo	9%	5%	12%	11%

*UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral. ⁺ MP: Marcapasos y DAI: desfibriladores implantables.

4.1. Endocarditis con hemocultivo negativo

En la mayoría de las series constituyen menos del 10% de los casos. La mayoría son debidos a tratamientos antimicrobianos previos, que negativizan los hemocultivos, mientras que otros son debidos a microorganismos denominados “de difícil crecimiento”, al requerir métodos de laboratorio especiales para su aislamiento como *Abiotrophia sp*, o grupo HACEK⁵³.

También es necesario considerar en estos casos posibles causas de lesiones endocárdicas no infecciosas, como las asociadas a neoplasias, enfermedades autoinmunes y cambios postquirúrgicos⁵⁴. En una serie de 820 episodios de endocarditis diagnosticadas en Suecia, entre los años 1984 y 1996, 100 de las mismas se consideraron cultivo-negativos, de los cuales el 45% habían recibido previamente antimicrobianos⁵⁵, circunstancia que explica un porcentaje importante de estos casos, en las escasas series publicadas.

Con la introducción de nuevas técnicas diagnósticas de serología y estudios moleculares ha sido posible identificar otros microorganismos no aislables en hemocultivos como *Coxiella burnetii*, *Bartonella sp.*, *Chlamydiophila sp*, *Legionella sp.*, y *Mycoplasma sp* entre otros^{56,57}. Lamas y Eykyn describieron 63 casos de endocarditis con hemocultivos negativos (el 6% de todas las endocarditis diagnosticadas en un hospital) a los que se realizaron pruebas serológicas y de diagnóstico molecular llegándose de esta forma a alcanzar el diagnóstico etiológico en la mayoría de los casos, el 69% fueron debidos a diferentes cocos grampositivos, el 25% a *C. burnetii*, *Bartonella spp* y *Chlamydiophila psitacii* y otro 6% causado por hongos⁵⁸.

En áreas endémicas *Brucella spp* constituye una etiología importante⁵⁹. *C. burnetii*, agente causante de la fiebre Q, ocasiona entre el 2 y 3% de las endocarditis y suele afectar a pacientes con cardiopatía previa, especialmente los portadores de prótesis valvulares, cursando a menudo de una manera crónica, sin apenas vegetaciones y con frecuentes dehiscencias que obligan a reintervenciones y sustituciones valvulares sucesivas. El diagnóstico se establece fundamentalmente con serología en fase I y cultivos en *shell vial* o PCR del suero y tejido valvular. El tratamiento más eficaz ha sido la cirugía

asociada a antibioterapia (doxiciclina y quinolonas) durante varios años, por su extraordinaria tendencia a la recidiva^{60,61}.

Bartonella spp. es la segunda causa de este tipo de endocarditis en algunas series⁶⁰. *B. quintana* se ha observado con mayor frecuencia en pacientes indigentes, con antecedentes de etilismo y picaduras de pulgas, mientras que *B. henselae* afecta predominantemente a pacientes con cardiopatía previa y contacto con gatos⁶². Ambas suelen formar vegetaciones voluminosas con frecuentes embolismos y se diagnostican mediante serología, cultivos en *shell-vial* y PCR. El tratamiento requiere la asociación de betalactámicos y aminoglucósidos⁶³.

También se han comunicado pequeñas series de casos ocasionados por otros microorganismos como *Mycoplasma sp* y *Tropheryma whipplei*, agente este último causante de la enfermedad de Whipple, que ocasiona afectación endocárdica con menor respuesta inflamatoria en relación con otros microorganismos⁶⁴. Los casos ocasionados por *Chlamydiophila sp*, *Legionella sp.*, micobacterias ó *Corynebacterium sp.* son excepcionales⁵⁴.

Otro grupo de microorganismos que pueden cursar con hemocultivos negativos son los hongos, especialmente los filamentosos (*Aspergillus sp*); suelen relacionarse con infecciones nosocomiales (cirugía cardíaca previa) o adicción a drogas por vía parenteral, siendo necesario tratamiento médico-quirúrgico, a pesar del cual su mortalidad continúa siendo elevada⁶⁵.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de Dukes⁶⁶ modificados⁶⁷⁻⁶⁹

Criterios de Duke	Modificaciones
<p>Criterios patológicos</p> <p>Microorganismos u otros signos de endocarditis activa demostrados por cultivo y/o examen histológico valvular</p>	
<p>Criterios clínicos mayores</p> <p>1. <u>Hemocultivos positivos</u></p> <p>1.1. Microorganismos típicos de endocarditis en 2 hemocultivos separados</p> <p>1.2. Microorganismos que pueden causar endocarditis en hemocultivos persistentemente positivos</p> <p>2. <u>Evidencia de afectación endocárdica</u></p> <p>2.1. Ecocardiografía con vegetaciones, abscesos o nueva dehiscencia protésica</p> <p>2.2. Insuficiencia valvular de nueva aparición</p> <p>Criterios clínicos menores</p> <p>Cardiopatía predisponente</p> <p>2.3. Fiebre > 38°C</p> <p>2.4. Fenómenos vasculares</p> <p>2.5. Fenómenos inmunológicos</p> <p>2.6. Evidencia microbiológica (sin criterio mayor)</p> <p>2.7. Sospecha ecocardiográfica (sin criterio mayor)</p>	<p>Añadido</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología positiva para <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Chlamydia psitaci</i> o <i>Bartonella spp.</i>^{68,69} - Bacteriemia por <i>S aureus</i>⁶⁸ - PCR universal positiva para bacterias u hongos <p>Eliminado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sospecha ecocardiográfica (sin criterio mayor) <p>Añadido</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevación de PCR, VSG, esplenomegalia, hematuria, hemorragias en astilla, petequias y púrpura⁶⁷ - Microorganismos aislados en metástasis sépticas
<p>Categorías</p> <p>1. <u>Definitiva</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Criterios patológicos positivos o 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores o 5 criterios menores <p>2. <u>Posible</u></p> <p>- Todos los casos no clasificados como definidos ni rechazados</p> <p>3. <u>Rechazada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Diagnóstico alternativo o Resolución de la infección con antibioterapia durante menos de 4 días o Sin evidencia histológica 	<p>1 criterio mayor y 1 criterio menor</p> <p>3 criterios menores positivos</p>

5. Nuevos métodos diagnósticos

5.1. Criterios diagnósticos actuales

Actualmente el diagnóstico de endocarditis infecciosa se basa en los criterios de Duke propuestos en 1994, basados en aspectos microbiológicos, clínicos y ecocardiográficos⁶⁶ (Tabla 5). Los criterios mayores incluían la demostración de una bacteriemia persistente por microorganismos capaces de producir endocarditis como SGV,

Enterococcus spp ó *S aureus*, así como la afectación del endocardio mediante la demostración de lesiones típicas por ecocardiografía. Además se incluían varios criterios menores como la presencia de cardiopatía predisponente, cuadro febril, fenómenos vasculares ó inmunológicos. Estos criterios fueron validados en estudios posteriores, sin embargo en algunos casos como endocarditis con hemocultivos negativos y endocarditis sobre electrodos de marcapasos resultaron insuficientes, por lo que autores como Lamas⁶⁷ propusieron su modificación, añadiendo la presencia de esplenomegalia, microhematuria, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva elevadas. Más tarde, Li y cols⁶⁸, propusieron añadir como criterio mayor microbiológico la demostración mediante serología de infecciones por microorganismos no aislables por hemocultivos convencionales, como es el caso de *C. burnetii* así como la bacteriemia por *S. aureus* con independencia de su origen. Posteriormente Fournier et al⁶⁹ propusieron la inclusión como criterio diagnóstico mayor de un título de anticuerpos frente a *C. burnetii*, en fase I superior a 1/800, en endocarditis producidas por este microorganismo.

5.2. Ecocardiografía

La introducción de la ETE desde mediados de los años 70 ha supuesto un notable avance no solo en el diagnóstico de la enfermedad sino en la detección precoz de las complicaciones⁷¹. La sensibilidad para el diagnóstico con técnica transtorácica oscila entre 40 y 60% mientras que con técnica transesofágica alcanza entre el 87 y 100%⁷². En casos no concluyentes, la repetición de la técnica en días posteriores supone la obtención de nueva

información diagnóstica en un 26,7% de los casos para técnicas transtorácica y en un 19,7% para técnicas transesofágicas⁷³.

Aunque en algunos casos se ha abusado de la técnica transesofágica, su rentabilidad diagnóstica y pronóstica continua siendo elevada cuando se realiza en el contexto clínico adecuado⁷⁴. Hoy día esta técnica está indicada en todos los casos de endocarditis protésicas y en aquellos casos en los que se sospechen complicaciones sépticas perivalvulares (abscesos o fístulas), así como en pacientes en los que no se obtengan imágenes adecuadas con estudios transtorácicos^{75,76}.

Recientemente se ha demostrado que la tomografía axial computerizada realizada con técnica de multicortes finos ofrece una sensibilidad y especificidad similar a la ETE en la detección de lesiones de endocarditis, con la ventaja que permitiría valorar en pacientes que vayan a ser intervenidos tanto la existencia de lesiones coronarias significativas como la presencia de complicaciones perivalvulares con mayor precisión⁷⁷.

5.3. Métodos de diagnóstico molecular

En los últimos años se han desarrollado técnicas de diagnóstico molecular, basadas en la detección del ADN microbiano mediante la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR), en sangre o tejido valvular, lo que ha permitido incrementar el número de diagnósticos etiológicos en aquellos casos en los que las técnicas convencionales de tinciones y cultivos resultaron negativos⁷⁸.

Las dos estrategias más utilizadas consisten en la búsqueda genérica de microorganismos productores de endocarditis mediante PCR universal (gen 16S rARN) en hemocultivos y tejido valvular y la búsqueda de microorganismos concretos mediante PCR específicas en función de las características clínico-

epidemiológicas y resultados serológicos⁷⁹. Estas técnicas han sido útiles sobretudo en pacientes que han recibido previamente tratamiento antibiótico y en los casos que el agente etiológico no es posible aislarlo con técnicas convencionales como es el caso de *Bartonella sp.* y *T. whipplei*. En estos casos ha sido posible obtener un diagnóstico etiológico en un 10-15% más de casos gracias al empleo de estas técnicas^{80,81}. Diversos estudios, como los recogidos en la tabla 6, han puesto de manifiesto una especificidad y valor predictivo positivo en su mayoría del 100% cuando se comparó esta técnica con el cultivo convencional, aunque la sensibilidad y valor predictivo negativo osciló ampliamente. En el estudio de Greub et al se comprobó además que la positividad de la PCR se correlaciona muy bien con los hallazgos histológicos⁸². Otros estudios han puesto de manifiesto que la presencia de ADN microbiano en tejido valvular puede persistir durante años en pacientes ya tratados, sin que ello suponga persistencia de la infección⁸³.

Tabla 7. Resultados de PCR en tejido valvular en varias series

	Marín et al ⁸⁰ (n=35)	Breitkopt et al ⁸¹ (n=52)	Greub et al ⁸² (n=105)	Bosshard et al ⁸⁴ (n=49)
Sensibilidad	96%	41,2%	61%	82,6%
Especificidad	95,3%	100%	100%	100%
Valor predictivo positivo	88,5%	100%	100%	100%
Valor predictivo negativo	98,4%	34,8%	74%	76,5%

Actualmente se considera que las técnicas de PCR disponibles no deben sustituir a las técnicas tradicionales de cultivo en el diagnóstico de pacientes con criterios definitivos de endocarditis y hemocultivos positivos. Se recomienda su utilización en aquellos casos en los que las técnicas convencionales resulten negativas, como consecuencia del tratamiento antibiótico previo y en casos con criterios clínicos incompletos^{75,85}. En el futuro, el desarrollo de nuevos métodos de amplificación como la PCR en tiempo real

permitirá un diagnóstico más rápido así como la detección precoz de microorganismos resistentes.

5.4 Otros métodos diagnósticos

Además de las técnicas microbiológicas (tinción, cultivo y PCR), la histología valvular se ha mostrado altamente específica para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, lo cual puede ser útil en pacientes intervenidos, en los que existan dudas diagnósticas y no se disponga de técnicas de diagnóstico molecular. En un estudio reciente de 127 pacientes con endocarditis infecciosa, sometidos a sustitución valvular, se correlacionaron los hallazgos histológicos con la PCR y el cultivo, la sensibilidad fue del 63%, 61% y 13% respectivamente, mientras que la especificidad fue del 100% tanto para la PCR como para los hallazgos histológicos, definidos por la presencia de vegetaciones, microorganismos e infiltrado polimorfonuclear⁸². Según algunos autores, la demostración de un infiltrado inflamatorio constituido fundamentalmente por neutrófilos tiene una elevada especificidad para el diagnóstico de endocarditis activa tanto en válvulas protésicas metálicas⁸⁶ (98%) como biológicas⁸⁷ (94%) especialmente en aquellos casos en los que son negativas otras técnicas diagnósticas.

6. Complicaciones

Alrededor del 50% de los pacientes desarrollan alguna complicación durante la fase aguda de la enfermedad, siendo las más frecuentes la insuficiencia cardíaca, los embolismos, las manifestaciones neurológicas y las derivadas de la extensión perivalvular de la infección, lo que conlleva en su

mayoría peor pronóstico y necesidad en muchos casos de tratamiento quirúrgico^{88,89}. Por ello es necesario definir las características de los pacientes con mayor riesgo de presentar las distintas complicaciones, con el fin de someterles a una vigilancia más estrecha y a medidas terapéuticas más agresivas, habitualmente en centros hospitalarios en los que se disponga de medios diagnósticos y terapéuticos suficientes⁹⁰.

6.1. Embolismos:

La mayoría de las series recogen una frecuencia de embolismos entre el 10 y el 50% de los casos. Además existe otro 20% que son asintomáticos y solo son diagnosticados con técnicas de imagen. La mayoría afectan el sistema nervioso central, incluso como primera manifestación de la enfermedad, siguiéndole en frecuencia los embolismos periféricos en miembros y otros órganos⁹¹. Hoy día conocemos que la frecuencia de estos embolismos es mayor durante la primera semana de evolución, tras el diagnóstico y tratamiento antibiótico adecuado, disminuyendo notablemente a partir de la segunda semana⁹². Las circunstancias asociadas a mayor riesgo de embolismo han sido múltiples y con resultado contradictorio, posiblemente debido a las diferentes características de los estudios (series retrospectivas, número pequeño de casos, uso exclusivo de ecocardiografía transtorácica) siendo el mayor tamaño de las vegetaciones la circunstancia predisponente en la que coinciden la mayoría, aunque es probable que existan otros cofactores⁹²⁻⁹⁵.

Recientemente, un estudio multicéntrico realizado en varios hospitales europeos sobre 384 episodios de endocarditis a los que se le practicó sistemáticamente ETT y ETE observó una frecuencia de embolismos totales del 34%, de los que el 7,3% se produjeron una vez instaurado el tratamiento

antibiótico. Los embolismos iniciales fueron más frecuentes con la etiología por *S. aureus* (odds ratio [OR]: 2,4) y *S. bovis* (OR: 3,9) y los que ocurrieron durante el tratamiento, con el tamaño de la vegetación superior a 10 mm (OR: 9), y la mayor movilidad de la vegetación (OR: 2,4)⁹³.

Vilacosta et al., en un estudio prospectivo similar de 211 casos de endocarditis izquierda, observaron embolismos en un 32,7% de los pacientes a lo largo de todo el curso de la enfermedad, siendo el 12,9% posteriores al inicio del tratamiento antibiótico. En el análisis multivariante de las variables asociadas a la ocurrencia de embolismo, el tamaño de la vegetación (mayor de 10 mm) fue la única variable que se asoció de manera independiente con mayor riesgo de embolización. Además observaron que el riesgo era mayor cuando existía un incremento del tamaño de la vegetación durante el tratamiento, especialmente en los casos causados por *S. aureus* y que afectaban a la válvula mitral⁹⁴. En el estudio prospectivo de Di Salvo et al, sobre 178 casos consecutivos a los que se les practicó ETE así como TAC cerebral y toraco-abdominal en la gran mayoría de los casos, demostraron embolismos en el 37% de los casos siendo el tamaño de la vegetación (> 15 mm) y su movilidad los factores asociados en el estudio multivariante⁹⁵. Otro estudio similar italiano observó un 46% de embolismos, siendo la edad, el tamaño de las vegetaciones y el nivel de proteína C reactiva los factores asociados a mayor riesgo de embolización⁹⁶.

Se han diseñado estrategias para disminuir la incidencia de embolismos, alguna de las cuales se basa en el uso de fármacos antiagregantes plaquetarios. Un ensayo clínico multicéntrico sobre 115 pacientes con endocarditis izquierda a los que se les administró ácido acetilsalicílico (AAS)

frente a placebo, no demostró diferencias en embolismos (28,3% vs 20%), ni en cambios en el tamaño de las vegetaciones. Sin embargo, el grupo que recibió AAS presentó complicaciones hemorrágicas con mayor frecuencia⁹⁷. Aunque también es posible que el tratamiento con AAS tenga un efecto beneficioso por otros mecanismos poco conocidos; así, un estudio observó que los pacientes con endocarditis causada por *S. aureus* tratados previamente con AAS, tuvieron menos necesidad de tratamiento quirúrgico respecto a los pacientes con otras etiologías (OR: 0,46; IC 95%: 0,25-0,86; p<0,02)⁹⁸.

En el momento actual son precisos estudios multicéntricos que incluyan a un número elevado de pacientes y desarrollen modelos para estratificar el riesgo de embolización, basados en variables clínicas, humorales y ecocardiográficas. Esto debe permitir el desarrollo de estrategias terapéuticas en pacientes de alto riesgo con nuevos antimicrobianos y nuevas pautas terapéuticas así como precisar mejor el papel de la cirugía en estos casos⁹⁹.

6.2. Extensión perivalvular

Cuando la infección se extiende más allá de las valvas con afectación del tejido adyacente ocasiona una complicación grave que requiere tratamiento quirúrgico. En esta situación se engloban los abscesos, pseudoaneurismas y fístulas perivalvulares, complicaciones que pueden detectarse hasta en el 40% de los casos, dependiendo de las características de la población estudiada y de los métodos diagnósticos utilizados. Desde el punto de vista clínico debe ser sospechada cuando persiste la fiebre y/o la bacteriemia o aparecen bloqueos en la conducción aurículo-ventricular (AV). Para el diagnóstico cobra especial importancia el empleo de la ETE por su mayor sensibilidad. La mortalidad es elevada tanto de los que son tratados exclusivamente con tratamiento médico e

incluso en los que se emplea un tratamiento médico-quirúrgico debido a una alta mortalidad operatoria⁸⁸.

Un estudio prospectivo de 211 casos de endocarditis con diagnóstico basado en criterios estrictos y estudios ecocardiográficos transesofágicos sistemáticos observó un 37% de estas complicaciones perivalvulares. Los factores de riesgo para su desarrollo fueron: endocarditis protésica (riesgo relativo [RR]: 2,75), afectación aórtica (RR: 2,18), etiología ECN (RR: 1,71) y presencia de bloqueo aurículo-ventricular (AV) (RR: 6,29). Se intervino el 78% de los pacientes siendo la mortalidad precoz del 36% en los que se intervinieron y del 35% (6 de 17 pacientes) en los que no se intervinieron¹⁰⁰.

Otra serie retrospectiva francesa sobre 233 casos de abscesos perivalvulares en válvulas nativas y protésicas observó que el microorganismo más frecuente en nativas fueron estreptococos (39%) y en las protésicas, estafilococos (29%); sin embargo en muchos casos el cultivo fue negativo. La mayoría cursaron con insuficiencia cardiaca, especialmente cuando se afectaron válvulas nativas, así como signos persistentes de infección a pesar del tratamiento antibiótico (51%), y diversos grados de bloqueo AV (25%), sobre todo en los que afectaban la válvula aórtica. El 91% se sometió a tratamiento quirúrgico, siendo la mortalidad precoz del 16%. En cambio fallecieron el 40% de los pacientes que recibieron solo tratamiento médico, y otro 40% presentaron nuevas complicaciones en los 6 meses de seguimiento¹⁰¹.

El desarrollo de fistulas parece una complicación infrecuente. En una serie reciente multicéntrica española retrospectiva se recogieron 76 casos de fistulas aorto-cavitarias sobre 4.681 episodios de endocarditis, lo que suponía

una frecuencia del 1,6%. La ETE fue más sensible que la ETT para su diagnóstico (53% vs 97%). El 78% de los casos presentaba además abscesos perivalvulares y el 62% de los pacientes cursaron con insuficiencia cardiaca. Se intervinieron el 87% de los pacientes siendo la mortalidad del 41%, con frecuentes complicaciones posteriores en la mayoría de los pacientes que sobrevivieron. Las variables asociadas a mayor mortalidad fueron la presencia de insuficiencia cardiaca moderada o severa, endocarditis protésica y tratamiento quirúrgico realizando con carácter urgente¹⁰².

6.3. Complicaciones neurológicas

Entre el 13 y el 35% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas, en su mayoría debida a infartos embólicos y, con menor frecuencia, a lesiones hemorrágicas consecutivas a transformación hemorrágica de infartos previos o secundarias a la rotura de aneurismas micóticos. Más raramente desarrollan un cuadro de encefalopatía difusa no relacionada con lesiones vasculares ni con el estado séptico, así como meningitis¹⁰³⁻¹⁰⁷.

En una serie retrospectiva finlandesa de 218 casos, el 28% presentaba alguna de estas manifestaciones, de las cuales el 47% fue la primera manifestación de la enfermedad, ocurriendo la mayoría con anterioridad al diagnóstico y durante la primera semana de tratamiento antibiótico. Estas manifestaciones fueron debidas en el 42% de las ocasiones a ictus isquémicos (24% embolismos mayores y 18% accidentes isquémicos transitorios), 7% a hemorragias cerebrales (2 casos debidos a aneurismas micóticos), 16% a meningitis y 2% a abscesos. Además existía en otro 20% un cuadro de encefalopatía tóxica y en ocasiones coexistían varias manifestaciones. El

microorganismo aislado con mayor frecuencia en estos casos fue *S. aureus* y la mortalidad fue mayor en los pacientes que presentaban alguna de estas manifestaciones frente al resto (24% vs 10%)¹⁰³. Un estudio similar sobre 58 pacientes observó esta complicación en el 27%; el 17% fueron ictus isquémicos y el 10% hemorrágicos, coexistiendo además con meningitis en 5 pacientes. La mortalidad fue del 50%, frente al 20% de los que no presentaron este tipo de complicación (OR: 3,51)¹⁰⁴.

Un estudio reciente en el que se les realizó a todos los pacientes resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral y marcadores de lesión neuronal en líquido cefalorraquídeo puso de manifiesto una frecuencia de complicaciones neurológicas vasculares del 65%, aunque en el 30% eran asintomáticas, siendo más frecuente cuando la etiología era *S. aureus*¹⁰⁷.

Los pacientes con ictus reciente y necesidad de tratamiento quirúrgico constituyen un gran dilema terapéutico, dado que la mortalidad y posibilidad de deterioro neurológico durante la intervención son elevadas. En un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Japón sobre 181 pacientes con endocarditis y manifestaciones neurológicas, fallecieron o sufrieron deterioro neurológico más del 50% tras la intervención quirúrgica cuando esta se llevó a cabo en la primera semana, reduciéndose al 10% a partir de la segunda semana¹⁰⁸. Por ello las recomendaciones actuales de los expertos son demorar la intervención en la medida de lo posible entre 2 semanas en caso de infartos y 4 semanas en caso de hemorragias^{75,76}. Sin embargo estudios recientes han demostrado que es posible llevar a cabo el tratamiento quirúrgico sin mayor riesgo en las primeros días siempre que se traten de ictus isquémicos poco extensos^{106,107,109,110}.

En el caso de lesiones hemorrágicas es importante determinar su naturaleza mediante estudios de imagen apropiados, con el fin de determinar si existen aneurismas micóticos (circunstancia que suele ocurrir entre el 2 y 4% de los casos) susceptibles de tratamiento quirúrgico ya sea mediante técnicas endovasculares o neurocirugía, dado que el tratamiento exclusivamente con antibióticos suele ser ineficaz en la mayoría de las ocasiones¹¹¹.

7. Novedades en la terapéutica antimicrobiana

La endocarditis infecciosa se caracteriza por la formación de vegetaciones de tamaño variable sobre el endocardio, constituidas por acúmulos de plaquetas, fibrina y microorganismos, habitualmente con un inóculo bacteriano elevado y con actividad metabólica reducida. Estas lesiones son avasculares, por lo que los antimicrobianos deben penetrar por difusión, siendo esta diferente para cada tipo de antimicrobiano. Estos datos, junto con los resultados de modelos experimentales en animales y la experiencia acumulada en humanos, apoyan el uso de antimicrobianos preferentemente bactericidas, a dosis elevadas, administrados por vía intravenosa y por tiempo prolongado¹¹².

7.1. Nuevas pautas de antimicrobianos

Más del 80% de las endocarditis infecciosas continúan siendo ocasionadas por cocos grampositivos aerobios; las pautas utilizadas hoy día se basan en recomendaciones de expertos obtenidas de la experiencia clínica, algunos ensayos clínicos y estudios experimentales^{75,76,85}. La mayoría de las guías terapéuticas continúan recomendando la asociación de betalactámicos

con aminoglucósidos, con una duración que oscila entre 2 y 6 semanas, dependiendo del microorganismo y del tipo de válvula afectada. No obstante en los últimos años se han realizado nuevos estudios con objeto de simplificar el tratamiento, acortando el tiempo del mismo o el uso de aminoglucósidos, especialmente en pacientes con mayor riesgo de toxicidad.

Así se ha comprobado que en algunos casos ocasionados por SGV, el tratamiento con un betalactámico asociado a un aminoglucósido durante 15 días es igualmente eficaz a pautas de mayor duración, siempre que reúnan todas las características recogidas en la tabla 8^{114,115}.

Tabla 8. Criterios para el tratamiento corto con betalactámico asociado a aminoglucósido en endocarditis estreptocócicas

- *Streptococcus grupo viridans* y *S. bovis* muy sensibles a penicilina (CMI<0,125 mg/L)
- Endocarditis sobre válvula nativa
- Sin insuficiencia cardiaca, insuficiencia aórtica ni alteraciones en la conducción
- Sin evidencia de metástasis sépticas
- Vegetaciones de tamaño < 10 mm
- Respuesta favorable, incluido desaparición de la fiebre en los 7 primeros días de tratamiento antibiótico adecuado.

Otro aspecto no aclarado es la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes que se intervienen quirúrgicamente, una vez realizada la sustitución valvular. Las guías actuales aconsejan completar el tratamiento previsto si los cultivos intraoperatorios son negativos y volver a reiniciarlo en caso de que el cultivo sea positivo⁷⁶. Sin embargo en un estudio retrospectivo de 358 casos intervenidos quirúrgicamente, realizado en Nueva Zelanda entre los años 1.963 y 1.999 y seguidos durante una media de 4,8 años, existieron 0,8% de recidivas que no se relacionaron con la duración del tratamiento antes o

después de la cirugía ni con los hallazgos microbiológicos ni histológicos de los tejidos valvulares, por lo que los autores proponen reducir el tiempo de antibioterapia postcirugía a dos semanas en pacientes con cultivo valvular negativo o completar el tiempo previsto previamente a la cirugía, cuando esta se realiza al finalizar el mismo¹¹⁶.

Por otra parte se ha cuestionado el empleo de aminoglucósidos durante períodos prolongados como en los casos ocasionados por enterococos dado que suelen afectar a pacientes con edad avanzada y mayor riesgo de nefro y ototoxicidad. En un estudio prospectivo realizado en Suecia entre los años 1.995 y 1.999 se recogieron 86 episodios de endocarditis enterocócica, de los cuales 75 curaron con la asociación de un betalactámico y un aminoglucósido, utilizados durante una media de 15 días, seguido del tiempo necesario con betalactámicos; en base a esta observación, los autores proponen que se reduzca el tiempo de tratamiento con aminoglucósidos a 2 semanas en aquellos pacientes con endocarditis sobre válvulas nativas, vegetaciones pequeñas, alta sensibilidad a los antimicrobianos y duración corta de los síntomas previa al tratamiento¹¹⁷.

Un metaanálisis basado en varios estudios prospectivos que comparaban la eficacia clínica y/o mortalidad de los casos causados por cocos gram positivos tratados exclusivamente con betalactámicos frente a los tratados con asociaciones de betalactámicos y aminoglucósidos no se encuentran diferencias en tasas de curación, mortalidad o recidivas; en los casos ocasionados por *Enterococcus sp*, *S. aureus* o SGV, en cambio los pacientes tratados solo con betalactámicos tuvieron menos nefrotoxicidad¹¹⁸. También es posible utilizar estos fármacos en dosis únicas, en

microorganismos como estreptococos muy sensibles, reduciendo el riesgo de nefrotoxicidad¹¹⁹, aunque su uso no se recomienda en otros microorganismos.

Recientemente un ensayo clínico abierto y no randomizado realizado en varios centros españoles, que incluían 21 pacientes con endocarditis enterocócica con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos y 22 pacientes sin dicha resistencia, tratados con ampicilina más ceftriaxona durante 6 semanas, se apreció una eficacia del 100%, y ausencia de nefrotoxicidad, por lo que puede ser una pauta muy eficaz en pacientes con este tipo de microorganismos y en aquellos que no sea aconsejable el uso de aminoglucósidos¹²⁰.

7.2. Nuevos antimicrobianos

El incremento de casos ocasionados por microorganismos resistentes obliga a considerar pautas y fármacos alternativos, especialmente en el caso de SAMR en los que existen opciones terapéuticas muy limitadas. El papel de los nuevos antimicrobianos en el tratamiento de esta enfermedad está por definir, sin que hasta el momento exista ninguna ventaja comprobada respecto a las pautas tradicionales, quedando reservada para el tratamiento de cepas resistentes a los fármacos de elección o en aquellos pacientes que presenten reacciones adversas graves. Linezolid y daptomicina son de los que se dispone de mayor evidencia pero aun limitada.

Linezolid, una nueva oxazolidinona, es activa frente a cocos grampositivos, incluida aquellas cepas con resistencia a diferentes antimicrobianos, como SARM o con resistencia parcial a vancomicina, ECN y *Enterococcus sp* resistentes a vancomicina. Sus propiedades farmacocinéticas son favorables, como su elevada biodisponibilidad oral, vida media prolongada y buena

penetración tisular. Sin embargo, es un agente bacteriostático y en tratamientos prolongados puede ocasionar efectos adversos como mielosupresión y neuropatía. Hasta el momento se han comunicado casos aislados con eficacia variable, por lo que hasta que se disponga de mayor información solo puede considerarse como fármaco alternativo^{121,122}.

Daptomicina es un antibiótico lipopéptido, activo frente a la mayoría de cocos grampositivos, incluidas cepas resistentes a betalactámicos y aminoglucósidos, y con escasos efectos adversos. Un ensayo clínico aleatorizado en los que se incluyeron pacientes con bacteriemia sin y con endocarditis derechas e izquierdas por *S. aureus* demostró una eficacia similar al tratamiento estándar, aunque el número de pacientes con endocarditis izquierda era pequeño para poder extraer conclusiones apropiadas, por lo que puede ser una alternativa útil en los casos causados por SARM¹²³. El resto de la información disponible sobre su eficacia deriva de series cortas de casos clínicos¹²⁴.

En el momento actual existen otros fármacos nuevos con actividad fundamentalmente frente a cocos grampositivos (incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina) como, nuevos glicopéptidos (dalvabancina y telavancina), cefalosporinas (ceftobiprole, ceftarolina), tigeciclina e iclaprim, pero la experiencia aún es limitada, procedente en su mayoría de modelos experimentales en animales y casos aislados en humanos^{125, 126}.

También están en desarrollo nuevas pautas de antimicrobianos basadas en la actividad de algunas asociaciones de antibióticos ya conocidos, como es el caso de la asociación de imipenem y fosfomicina en endocarditis causadas

por SARM con resultados favorables a nivel experimental y casos clínicos aislados¹²⁷, estando en desarrollo un ensayo clínico piloto en la actualidad.

8. Pronóstico

8.1. Mortalidad precoz

La mortalidad de la endocarditis infecciosa continua siendo elevada. Los avances diagnósticos y terapéuticos alcanzados en los últimos años han disminuido la mortalidad sólo en algunas circunstancias. Previamente al uso de antimicrobianos la mortalidad era del 100%¹²⁸, para disminuir alrededor del 40% con la introducción de los mismos. Más tarde, hacia principios de los años 60 la mortalidad disminuyó gracias a la introducción del tratamiento quirúrgico¹²⁹, y actualmente se sitúa entre el 20 y 30% dependiendo de las características de las series, aunque en publicaciones más recientes llega a ser inferior al 20%. Las principales causas son la sepsis grave, la insuficiencia cardiaca y las complicaciones neurológicas.

Tabla 9. Mortalidad en diferentes series generales a lo largo de los años

Serie	Años	NºCasos	Cirugía	Mortalidad
Kelson ¹²⁸	1927-1939	250	0	100 %
Pelletier ¹²⁹	1963-1972	125	25%	39%
Fonager ⁸	1980-1997	3351	NE	23%
Heiro ¹³⁰	1980-2004	303	28,8%	13,2%
Bouza ⁷	1994-1996	109	25%	25,7%
Hoer ⁹	1999	390	49,7%	16,6%
Ferreiros ⁵⁰	2001-2002	470	26%	24,6%
Murdoch ⁴⁸	2000-2005	2781	48%	18%

NE: No especificado

No obstante cuando se analizan series que incluyen casos en poblaciones específicas, de alto riesgo, la mortalidad suele ser aún más elevada, como en el caso de endocarditis nosocomiales (25%-45,8%)^{15, 131}, en

pacientes hemodializados (43%)¹⁷, ancianos (25%)¹³² o en las causadas por microorganismos virulentos o de difícil tratamiento como es el caso de SARM (29,8%)⁴⁴.

Por otra parte los estudios sobre factores pronósticos presentan dificultades en su interpretación dadas las diferencias metodológicas¹³³.

En los últimos años se han publicado algunos estudios epidemiológicos con series amplias que incluyen análisis multivariante en los que se han identificado diferentes factores pronósticos relacionados con el paciente, la cardiopatía predisponente, el microorganismo causal, la existencia de complicaciones y el tipo de tratamiento realizado. El resumen de los mismos se refleja en la tabla 10.

Wallace y cols publicaron un estudio de cohorte retrospectiva de 208 pacientes en un hospital terciario. Se analizó la mortalidad durante la fase aguda siendo esta del 18% y del 27% los primeros 6 meses. El análisis multivariable encontró como factores pronósticos independientes: leucocitosis, hipoalbuminemia, creatinina elevada, arritmias, presencia de 2 criterios mayores de Duke y vegetaciones visibles en la ecocardiografía¹³⁴.

Hasbun y cols realizaron un estudio observacional retrospectivo multicéntrico en 7 hospitales americanos incluyendo a 513 pacientes con endocarditis izquierda complicada. Se formaron 2 cohortes, la primera para calcular una escala pronóstica y la segunda de validación de la anterior. La mortalidad observada en los 6 primeros meses posteriores al diagnóstico fue del 25%. Se encontraron varios factores pronósticos independientes: existencia de comorbilidad, estado mental alterado al ingreso, insuficiencia cardiaca, etiología por *S. aureus*, etiología diferente a SGV y tratamiento exclusivamente

médico^{136,137}. Dicho modelo fue validado en una segunda muestra de la cohorte estudiada.

Mourviller y cols estudiaron 228 casos admitidos en dos unidades de cuidados intensivos francesas, el 35% eran endocarditis protésicas; la mortalidad durante la fase aguda intrahospitalaria fue del 45%, relacionándose con la presencia de shock séptico, complicaciones neurológicas y la presencia de inmunodepresión, tanto en casos sobre válvulas nativas como protésicas¹³⁷.

Thuny y cols han publicado recientemente una serie de un estudio prospectivo multicéntrico de hospitales franceses, de 384 casos en los que se estudia el valor pronóstico de los hallazgos ecocardiográficos. A todos los pacientes se les realizó estudio ETT y ETE. (RR: 1,02), sexo femenino (RR: 1,6) creatinina > 2 mg/dl, (RR: 2,1) etiología *S aureus* (RR: 1,9) e insuficiencia cardiaca moderada o severa (RR: 1,6)⁹³. La mortalidad de la serie fue del 20,6% hasta un año después del episodio agudo (9,6% durante la fase aguda).

Tabla 10. Estudios de factores pronósticos de la endocarditis infecciosa

Autor/año	Características de la población	Mortalidad	Factores pronósticos
Wallace y cols ¹³⁴ , 1981-1999	208 casos Hospital terciario	18% fase aguda 27% a 6 meses	Leucocitosis Hipoalbuminemia
Hasbun y cols, ¹³⁶ 1990-2000	513 casos, 7 hospitales EEUU Solo válvulas nativas y casos complicados	25% a 6 meses	Alteración mental Índice de Charlson > 2 Insuficiencia cardiaca Etiología <i>S aureus</i> Etiología diferente a <i>S grupo viridans</i> Tratamiento médico
Mourviller y cols ¹³⁷ 1993-2000	228 casos admitidos en UCI de hospitales franceses	45% fase aguda	Shock séptico Embolia cerebral Inmunodepresión
Chu y cols, ¹³⁸ 1996-2001	260 casos Hospital terciario EEUU	19% fase aguda	Diabetes mellitus Etiología <i>S aureus</i> Índice APACHE II Embolismos
Thuny y cols, ⁹³ 1993-2003	384 casos Hospitales europeos	21% a un año	Edad Sexo femenino Índice Charlson >2

			Creatinina > 2 Afectación protésica Etiología <i>S aureus</i> Insuficiencia cardiaca moderada o severa Vegetaciones > 15 mm
Habib y cols ¹³⁹ 1991-2003	104 casos V protésicas Multicéntrica europea	21% fase aguda 36% seguimiento	Insuficiencia cardiaca Etiología <i>S aureus</i>
Hill y cols ¹⁴⁰ 2000-2004	203 casos V nativas y protésicas, Dchas e izdas	26% a 6 meses	Edad Microorganismo causal Grupo tratamiento (Médico vs Médico-quirúrgico)
San Román y cols ¹⁴¹ 1996-2003	317 casos V nativas y protésicas	21% fase aguda	Insuficiencia cardiaca Complicaciones perianulares Etiología <i>S aureus</i>

Chu y cols, publicaron una cohorte de 267 casos, en los que analizaron la mortalidad durante la hospitalización en fase aguda; la mortalidad de la serie fue del 19%. Los factores pronósticos independientes fueron diabetes mellitus (OR: 2,48) etiología por *S. aureus* (OR: 2,06), APACHE II (OR: 1,07) y fenómenos embólicos (OR: 2,79) no encontrando datos significativos en los hallazgos ecocardiográficos¹³⁸.

Habib y cols estudiaron una serie multicéntrica de 104 casos de endocarditis protésicas en la que la mortalidad fue del 21% en la fase hospitalaria, siendo los factores asociados en análisis multivariante la existencia de insuficiencia cardiaca severa (OR: 5,5) y etiología *S. aureus* (OR: 6,1). Otro 26% falleció en los 32 meses del seguimiento¹³⁹.

Hill y cols en una serie de 203 casos de un hospital europeo, estudiaron los factores pronósticos de la mortalidad a 6 meses del diagnóstico, encontrando como predictores la edad (p=0,03), el microorganismo causal (p=0,004) y el grupo terapéutico (p<0,001), distinguiendo en este último, tres

grupos, médico, médico-quirúrgico y médico con contraindicación para el tratamiento quirúrgico por la situación del paciente¹⁴⁰.

Recientemente, San Román y cols. en un estudio realizado en 5 hospitales terciarios recogieron 317 casos en los que la existencia de insuficiencia cardíaca al ingreso (OR: 2,9), complicaciones perianulares (OR: 1,8) y etiología *S. aureus* (OR: 2,0), fueron factores pronósticos independientes de mortalidad intrahospitalaria, que en su caso fue del 20,6%¹⁴¹.

8.2. Pronóstico a largo plazo

Una vez superada la fase aguda, un porcentaje de pacientes fallecerá en los años sucesivos como consecuencia de la disfunción valvular ó por las secuelas de las complicaciones. En una serie reciente española de 154 casos, el 29% presentaron eventos tardíos, definidos por fallecimiento, necesidad de tratamiento quirúrgico, desarrollo de nuevos episodios de endocarditis u otras complicaciones mayores, en un tiempo medio de seguimiento de 60 ± 48 meses¹⁴². En el caso de las endocarditis sobre válvulas protésicas muchos de los pacientes presentaran disfunción protésica y otras complicaciones, sobretodo en prótesis biológicas¹⁴³.

8.3. Recidivas y recurrencias

Tanto la recidiva como la recurrencia de las endocarditis son infrecuentes. En el primer caso se trata de una recaída de la enfermedad que se consideraba ya curada, producida por tanto por el mismo microorganismo, y suele ocurrir generalmente dentro de los 6 meses posteriores a la finalización

del tratamiento. En el segundo caso se trata de un nuevo episodio de endocarditis ocasionado por un microorganismo distinto al del episodio anterior. En una serie de 392 casos seguidos durante un tiempo medio de 6 años, presentaron recidivas el 3,3%, de los cuales, el 50% afectaban a válvulas protésicas, y el 12,4% presentaron recurrencias (11,4% presentaron uno, 0,5% dos, 0,2% tres y 0,2% hasta cinco episodios recurrentes) siendo la mortalidad significativamente mayor en estos casos, aunque no precisaron reemplazo valvular con mayor frecuencia que los que sufrieron un único episodio¹⁴⁴. En otra serie retrospectiva de 271 pacientes intervenidos durante la fase aguda de endocarditis con sustitución valvular y seguidos una media de 53 meses, se observaron un 22% de recurrencias; en el análisis multivariante, la afectación protésica, el cultivo positivo de la válvula reemplazada y la duración prolongada de la fiebre en el postoperatorio se asociaron significativamente con recaídas, si bien los autores no distinguen entre recidivas y recurrencias¹⁴⁵. No obstante no siempre es posible distinguir recidivas de recurrencias basándose sólo en datos clínicos. Así, en un estudio de 428 casos de endocarditis, 20 (4,7%) de los mismos presentaron durante su seguimiento posterior un nuevo episodio, en 13 casos se aisló el mismo microorganismo y en 7 uno diferente al inicial; cuando se realizaron estudios moleculares a los primeros en 9 se confirmó que se trataba de una cepa idéntica a la inicial (recidivas), mientras que en 4 se trataba de cepas distintas (recurrencias)¹⁴⁶.

9. Tratamiento quirúrgico

9.1. El papel de la cirugía

La endocarditis infecciosa es una enfermedad compleja y multisistémica que precisa un abordaje multidisciplinar, especialmente las formas

complicadas, en las que el tratamiento engloba la administración adecuada de antimicrobianos, la cirugía y el manejo de las complicaciones¹⁴⁷. La decisión de intervenir a un paciente debe individualizarse en la mayoría de los casos, teniendo en cuenta las principales indicaciones, su situación clínica, su comorbilidad, el agente etiológico, la disponibilidad de antimicrobianos eficaces y las posibilidades de realizar una intervención con éxito^{148,149}. El uso de algunos índices como el EuroSCORE puede ser útil para seleccionar los pacientes con mayor riesgo de mortalidad operatoria¹⁵⁰.

Una revisión de 30 estudios publicados entre los años 1977 y 1996 observó una disminución de la mortalidad en los pacientes intervenidos¹⁵¹. Actualmente cerca del 50% de los pacientes precisan tratamiento quirúrgico⁴⁸, ya sea durante la fase aguda o en los meses posteriores. La mayoría de las guías y consensos recomiendan el tratamiento quirúrgico cuando existe insuficiencia cardíaca secundaria al deterioro de la función valvular e infección persistente a pesar del tratamiento antimicrobiano adecuado, especialmente cuando existe extensión perivalvular, siendo controvertido dicho tratamiento en otras situaciones^{75,76}.

9.2. Estudios propensivos

Hoy día estas indicaciones se basan generalmente en opiniones de expertos¹⁵² y en la experiencia de series de casos, dado que no se disponen de ensayos clínicos (que probablemente no son posibles en este escenario). Por otra parte la información aportada por los estudios observacionales es limitada, y difícil de interpretar, dado que la cirugía suele realizarse en pacientes con variables que, a su vez, se asocian a mayor mortalidad, y cabe la posibilidad de

que el análisis multivariante no sea capaz de controlar suficientemente los factores de confusión. Por ello se han desarrollado otras metodologías de análisis aplicadas a estudios observacionales, como el análisis propensivo, con objeto de disminuir en lo posible los sesgos derivados de la falta de aleatorización¹⁵³.

El índice propensivo (“propensity score”) se define como “la probabilidad condicionada de recibir un tratamiento dado el resto de las covariables”, es decir es la probabilidad que tiene cada individuo de la muestra de ser asignado al grupo de tratamiento en función de un conjunto de variables. Habitualmente se determina en estudios de cohortes mediante regresión logística de las variables que condicionan la elección del grupo de tratamiento, asignándole un valor a cada caso del conjunto de la cohorte en función de la presencia o ausencia de dichas variables, permitiendo así un emparejamiento de los mismos en base a la probabilidad de recibir dicho tratamiento. El análisis de este subgrupo de casos emparejados, permite obtener un adecuado balance de las variables estudiadas^{154,155}. Esto permite realizar un análisis con el menor sesgo posible de selección, lo que le convierte en un estudio cuasiexperimental, incluyendo a una población de pacientes más heterogénea que la utilizada en ensayos clínicos, más cercana de la realidad clínica y con buena validez externa. No obstante, dado que pueden no incluirse variables relacionadas con la asignación del tratamiento, la validez interna de estos estudios no puede ser superior a la obtenida en ensayos clínicos, siendo necesario en cualquier caso que la metodología sea adecuada¹⁵⁶.

Entre los estudios publicados la mejor evidencia disponible es la proporcionada por Vikram et al en una serie de casos con endocarditis

izquierda complicada, en el que el análisis propensivo demuestra que el pronóstico en los 6 meses posteriores al diagnóstico, es mejor en aquellos pacientes que se intervienen, especialmente aquellos que presentan insuficiencia cardiaca moderada o severa. La mortalidad fue del 50% en el tratamiento exclusivamente médico frente al 15% en los que se realizó tratamiento médico-quirúrgico (OR: 0,40 IC 95%: 0,18-0,91)¹⁵⁷.

Otro estudio analizó el impacto del tratamiento quirúrgico precoz en una cohorte multicéntrica de 1516 casos de endocarditis sobre válvula nativa; el tratamiento quirúrgico disminuyó la mortalidad significativamente en aquellos pacientes que presentaban insuficiencia cardiaca y abscesos intracardiacos, frente a los que recibieron tratamiento médico exclusivo (11,2% vs 38%, $p < 0,001$)¹⁵⁸.

En cambio otros estudios han encontrado resultados contradictorios^{29,159,160}, como el de Tleyjeh et al, que no encuentra diferencias entre los que reciben tratamiento exclusivamente médico y médico-quirúrgico (23,7% vs 27,1%, HR 0,92 IC: 0,48-1,76)¹⁶⁰. Un reciente metaanálisis de los estudios anteriores muestra que pueden existir diferencias metodológicas que expliquen estos resultados¹⁶¹.

Tabla 11. Estudios propensivos sobre la influencia del tratamiento quirúrgico en endocarditis infecciosa

Estudio	Características de los casos	Tto quirúrgico	Variable	Resultados
Vikram et al ¹⁵⁷ Retrospectivo. 7 hospitales USA, 1990-2000	513 casos V nativas, complicadas.	230 (45%)	Mortalidad a 6 meses	15% vs 28% HR: 0,45 (0,23-0,86)
Cabell et al ¹⁵⁸ (ICE-MD) Multicéntrico, prospectivo	1516 casos definidas v nativa.	610 (40%)	Mortalidad aguda	11,2% vs 38% (p<0,01)
Wang et al ²⁹ (ICE-MD) Multicéntrico, prospectivo	367 casos protésicas definida	148 (42%)	Mortalidad aguda	25% vs 23,4% OR: 0,56 (0,23-1,36)
Aksoy et al ¹⁵⁹ Prospectivo, unicéntrico, 1996-2002	426 casos nativas y protésicas.	78 (23%)	Mortalidad a 5 años	11,8 vs 21,6% HR: 0,27 (0,13-0,55)
Tleyjeh et al ¹⁶⁰ Prospectivo, unicéntrico 1980-1998	546 casos El nativas y protésicas	129 (24%)	Mortalidad a 6 meses	23,7% vs 27,1% HR: 1,9 (1,1-3,2)

8.3. Momento de la cirugía

Además de la indicación de la cirugía, es necesario establecer el momento más adecuado para llevarla a cabo, algo que no es siempre fácil de decidir, de manera que se realice cuando el riesgo de complicaciones intraoperatorias sea menor pero sin demora excesiva que de lugar a un deterioro irreversible de la función ventricular y/o de la situación del paciente.

En general en presencia de deterioro hemodinámico la cirugía debe realizarse sin demora^{75,76,153}, pues aunque la mortalidad operatoria durante la fase aguda de la enfermedad ha sido superior en los casos que requieren intervenciones complejas, esta es aún mayor si se demora la intervención¹⁶².

Por otra parte el riesgo de recidivas (alrededor del 3%) y dehiscencias protésicas, aunque es mayor cuando la cirugía es muy precoz, también es inferior al riesgo de evolución desfavorable en ausencia de tratamiento quirúrgico oportuno^{163,164}.

9.4. Indicaciones del tratamiento quirúrgico

9.4.1. Insuficiencia cardiaca

Alrededor del 50% de los pacientes presentan diferentes grados de insuficiencia cardiaca a lo largo de la evolución, ya sea durante la fase aguda o en los meses posteriores¹⁶⁵. Varios estudios han puesto de manifiesto que la insuficiencia cardiaca es uno de los principales factores pronósticos^{92,135,140,141}. Inicialmente puede surgir esta complicación en el seno de pacientes febriles, con taquiarritmias, anemia, y/o situación de sepsis, lo que puede ser reversible una vez controlados estos, sin embargo en la mayoría de los casos suele deberse a disfunción valvular por insuficiencia valvular severa ya sea por perforación de valvas ó rotura de cuerdas tendinosas, o en el contexto de una infección más invasiva con amplia destrucción valvular en el caso de válvulas nativas y perforación de cúspides o dehiscencias significativas en el caso de válvulas protésicas.

El desarrollo de esta complicación dependerá del grado de insuficiencia valvular, de la válvula afectada y del tamaño y función de la cavidad cardiaca que recibe la sobrecarga de volumen. En este sentido, los pacientes deben ser valorados frecuentemente clínica y ecocardiográficamente para detectar signos precoces, como taquicardia mantenida y/o cierre mitral precoz.

Aunque muchos de los estudios publicados se basan en series retrospectivas con una población de estudio muy heterogénea, la mayoría observan una disminución de la mortalidad en los pacientes con endocarditis izquierda que desarrollan insuficiencia cardiaca severa consecutiva a disfunción valvular^{151,152,159}. En el estudio de Vikram et al la mortalidad en los pacientes con EI e insuficiencia cardiaca fue del 14% en los intervenidos frente al 51% en los que recibieron tratamiento médico exclusivamente (Hazard ratio [HR]: 0,22, IC 95%: 0,09-0,53)¹⁵⁷. En un estudio posterior sobre 391 pacientes con EI, 89 de los mismos necesitaron intervención urgente, en su mayoría debidos a insuficiencia cardiaca no controlada con tratamiento médico, sin que la propia intervención incrementara la mortalidad¹⁶².

La insuficiencia cardiaca consecutiva a insuficiencia aórtica aguda suele ser de mayor gravedad dado que la aparición de fallo cardiaco grave puede ocurrir de manera rápida; en estos casos el tratamiento quirúrgico no debe demorarse dado que el pronóstico se ensombrece a medida que se retrasa la intervención y aumenta la severidad de la insuficiencia cardiaca. Algunos hallazgos ecocardiográficos como el cierre precoz de la válvula mitral son indicativos de insuficiencia aórtica severa aun en ausencia de datos clínicos y establecen así mismo la necesidad de intervención. Otros hallazgos como aumento progresivo del tamaño ventricular, elevación de la presión pulmonar en pacientes clínicamente estables suelen ser indicativos de la severidad de la insuficiencia valvular y necesidad de tratamiento quirúrgico¹⁶⁴.

Existen otras causas infrecuentes de insuficiencia cardiaca como son el infarto de miocardio embólico y la miocarditis infecciosa, que no se benefician del tratamiento quirúrgico.

9.4.2. Infección persistente

Otras de las indicaciones establecidas es la falta de control de la infección a pesar del tratamiento antimicrobiano adecuado. Esta situación puede estar causada tanto por la extensión de la infección a los tejidos perivalvulares como a la ineficacia del tratamiento antimicrobiano⁸⁷.

En esta situación es importante descartar mediante una exploración clínica exhaustiva y técnicas complementarias apropiadas, otras causas de infección persistente, como la existencia de abscesos viscerales u otras metástasis sépticas, o bien la presencia de nuevas infecciones adquiridas durante la hospitalización, como las relacionadas con los catéteres intravenosos e incluso causas no infecciosas como los propios antibióticos⁸⁷.

En general se considera que al cabo de una semana de tratamiento antimicrobiano adecuado debe desaparecer la fiebre, negativizarse los hemocultivos y descender significativamente los niveles de proteína c reactiva respecto de los basales, de lo contrario debe valorarse la posibilidad de que existan alguna complicación derivada de la persistencia de la infección⁸⁸.

9.4.2.1. Extensión perivalvular

La extensión de la infección más allá del anillo perivalvular, suele ocurrir entre el 15% y el 50% de los casos. La cirugía en estos casos ha demostrado en general un beneficio respecto al tratamiento médico, aunque la mortalidad suele ser elevada en ambos casos, en parte debido a la complejidad de la técnica y en algunas series no se han observado diferencias significativas.¹⁰⁰⁻¹⁰² (Tabla 9). No obstante es difícil conocer el verdadero impacto de la cirugía

sobre los abscesos, dado que en muchos casos coexisten varias indicaciones para la cirugía como insuficiencia cardíaca, embolismos o afectación protésica.

Tabla 12. Resultados del tratamiento quirúrgico de endocarditis infecciosas con extensión perivalvular, en estudios multicéntricos

Autor	Chaussat et al,¹⁰¹ 1999 (n=233)	Graupner et al,¹⁰⁰ 2002 (n=78)	Anguera et al,¹⁰² 2005 (n=67)
Tipo de estudio	Retrospectivo	Prospectivo	Unificado
Mortalidad precoz			
Cirugía	16%	36%	18%
Médico	40%	36%	27%

Son infrecuentes los casos de abscesos perivalvulares que evolucionan favorablemente sin tratamiento quirúrgico, ya sea durante la fase aguda o en los meses posteriores, estos son habitualmente descubiertos en el curso de ETE, suelen ser de pequeño tamaño, están ocasionados por microorganismos muy sensibles a los antimicrobianos y no suelen existir complicaciones sépticas ni hemodinámicas. En estos casos es necesario un seguimiento clínico y ecocardiográfico estrecho^{100,102}.

La mortalidad en fístulas aorto-cavitarias continua siendo elevada a pesar del tratamiento quirúrgico aunque no se ha demostrado que sea un factor pronóstico independiente tanto en válvulas nativas¹⁶⁵ como protésicas¹⁶⁶, probablemente debido a su infrecuencia. En una serie multicéntrica de 76 casos de endocarditis con dicha complicación la mortalidad en el tratamiento quirúrgico fue del 42% y del 30% con tratamiento médico; la mortalidad de los pacientes intervenidos fue mayor en intervenciones urgentes, endocarditis protésicas y en presencia de insuficiencia cardíaca¹⁶⁷.

9.4.2.2. Microorganismos de tratamiento difícil

Esta situación también puede ser debida a que el germen causal sea difícil de tratar exclusivamente con antimicrobianos, como es el caso de los hongos^{169,170}, *C. burnetii*⁶¹, microorganismos multirresistentes a los antimicrobianos disponibles (SARM, enterococos con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos) y microorganismos virulentos como *S. aureus*, *S. lugdunensis*¹⁷¹ o *S. agalactiae*¹⁷².

También debe considerarse en esta indicación de infección persistente, los pacientes que sufren recidivas tras un tratamiento antimicrobiano adecuado, entendiendo como tal la que parece al finalizar el mismo, debido a un microorganismo idéntico al anterior y dentro de los 6 meses siguientes al episodio inicial o hasta un año en el caso de prótesis causadas por ECN¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

9.4.3. Prevención de embolismos

La indicación de realizar tratamiento quirúrgico en pacientes con alto riesgo de embolizaciones es controvertida¹⁵². En muchos casos coexiste con otras complicaciones como insuficiencia valvular severa, extensión perivalvular, etc ó ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico con nuevos episodios embólicos, en los que el tratamiento quirúrgico está justificado. Sin embargo en pacientes estables debería individualizarse la indicación, dado que el riesgo de embolización disminuye notablemente a partir de la segunda semana de tratamiento antibiótico, por lo que de realizarse, este debería llevarse a cabo precozmente, en base posiblemente a otros aspectos como agentes causales virulentos (*S. aureus*, *S. agalactiae*) y/o afectación protésica^{75,76}.

Tabla 13. Indicaciones y tiempo del tratamiento quirúrgico^{75,76,152}.

Indicación	Grado de evidencia
Emergencia (menos de 24 horas)	
Insuficiencia aórtica aguda con insuficiencia cardíaca	I
Rotura de seno de Vasalva con comunicación a otra estructura	I
Fistulización a otra estructura cardíaca o pericardio	I
Urgente (2-4 días)	
Insuficiencia cardíaca grado III-IV debido a disfunción valvular	I
Absceso perivalvular	I
Obstrucción protésica	I
Dehiscencia protésica	I
Electiva (4-10 días)	
Fiebre o bacteriemia persistentes	I
Embolismos recurrentes	IIa
Microorganismos resistentes o virulentos (Hongos, <i>Brucella sp</i> , <i>Pseudomonas sp.</i> , <i>Enterococcus sp</i> resistentes)	IIb
Endocarditis protésica por <i>S aureus</i>	I
Vegetaciones > 10 mm muy móviles	IIb
Recidiva precoz al finalizar el tratamiento	II

9.4.4. Endocarditis protésica

Aunque las endocarditis protésicas tienen mayor riesgo de complicaciones, las indicaciones del tratamiento quirúrgico son esencialmente similares a las de válvulas nativas. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la cirugía mejora el pronóstico a corto y largo plazo en pacientes seleccionados.

Habib y cols en una serie multicéntrica de 104 casos de endocarditis protésicas observan que la mortalidad global inicial no muestra diferencias significativas en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico (17%) frente a los que recibieron tratamiento médico (25%), sin embargo los casos complicados tuvieron un mejor pronóstico a corto y largo plazo cuando fueron intervenidos²⁹.

De manera similar se estudió también el impacto de la cirugía en una cohorte de 367 pacientes con endocarditis protésicas, siendo muy similar la mortalidad observada en los casos intervenidos quirúrgicamente frente a los que recibieron tratamiento exclusivamente médico (25% vs 23,4%, $p=0,729$) sin embargo el análisis propensivo mostró una cierta ventaja en los que fueron intervenidos (OR: 0,61 IC95%: 0,26-1,44)³⁰. Otro estudio retrospectivo de 66 pacientes con endocarditis protésicas causados por diversos microorganismos, observó que la mortalidad de los pacientes tratados quirúrgicamente no fue diferente (24%) a los que recibieron solo antibióticos (29%), una vez excluidos aquellos pacientes en los que se descartó la intervención por la situación de gravedad; sin embargo la supervivencia a 10 años fue mayor para los que recibieron tratamiento quirúrgico (58% vs 28%)¹⁷³.

S. aureus es actualmente el microorganismo que ocasiona con mayor frecuencia endocarditis protésicas como se recoge en una serie multicéntrica reciente⁴⁴, siendo frecuentes las complicaciones y elevada su mortalidad. Distintas series han demostrado que la mortalidad intrahospitalaria y en los meses posteriores, disminuye con el tratamiento quirúrgico, especialmente en aquellos pacientes que presentan complicaciones cardíacas¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Sin embargo en pacientes sin estas complicaciones los resultados son más contradictorios, con mejores resultados en dos series^{28,174}, mayor mortalidad en otra¹⁷⁵, en los que se realizó cirugía precoz, y buenos resultados con tratamiento médico en pacientes sin complicaciones en otras series^{176,177}. No obstante la mayoría de estos estudios son retrospectivos, con un número limitado de casos y muchos de los pacientes no intervenidos presentaban complicaciones neurológicas, lo que limitó el tratamiento quirúrgico¹⁷⁷.

Por tanto los datos disponibles apoyarían el tratamiento quirúrgico de las endocarditis protésicas producidas por *S. aureus*, especialmente si existen complicaciones como insuficiencia cardiaca y /o abscesos perivalvulares. La cirugía precoz se asocia a una mortalidad elevada y existen controversias en la utilidad en pacientes estables, aunque es posible que requieran cirugía en los meses siguientes al episodio agudo.

9.4.5. Endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores

En estos casos la infección suele localizarse sobre el electrocáteter aunque pueden afectarse tanto el endocardio valvular, generalmente a nivel tricúspide como mural, afectando en muy raras ocasiones a las válvulas mitral y/o aórtica. El tratamiento requiere la retirada completa del dispositivo^{178,179}. dado que la formación de biocapas sobre el mismo hace muy difícil la erradicación de la infección solo con tratamiento antimicrobiano¹⁸⁰.

9.5. Tratamiento quirúrgico en pacientes con manifestaciones neurológicas

Entre el 20 y el 40% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas¹⁰³⁻¹⁰⁵. En estos casos el tratamiento quirúrgico puede acentuar el deterioro neurológico, como se observó en un amplio estudio retrospectivo japonés¹⁰⁸ en el que se observó un incremento del deterioro neurológico y de la mortalidad cuando la cirugía se llevó a cabo dentro de los primeros 2 o 3 semanas, por ello la mayoría de las recomendaciones de expertos, aconsejan demorar la misma, 4 semanas en presencia de lesiones hemorrágicas y 2 semanas en presencia de infartos⁷⁶. Sin embargo varios estudios posteriores, han demostrado que en caso necesario estos pacientes pueden intervenirse,

con un riesgo de deterioro neurológico muy bajo, cuando no existen lesiones hemorrágicas y los infartos no son extensos^{107,109,110} (Tabla 14).

Tabla 14. Frecuencia de deterioro neurológico en pacientes intervenidos con lesiones neurológicas previas

Serie	Tunny et al, ¹⁰⁶ 2007 (n=109)	Rutman et al, ¹¹⁰ 2006 (n=214)	Snygg-Martin et al, ¹⁰⁷ 2008 (n=60)
Nº de casos con complicaciones del sistema nervioso central intervenidos	63 (58%)	61 (29%)	20 (33%)
Tiempo hasta la cirugía (días)*	9 (0-2146)	4 (0-38)	8 (1-71)
Deterioro neurológico postcirugía	4 (6,3%)	2 (3,2%)	2 (10%)

*Media (rango)

Justificación

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos conseguidos en las últimas décadas, la morbimortalidad de las endocarditis infecciosas continua siendo elevada. Sus características epidemiológicas han ido cambiando a lo largo del tiempo, caracterizándose en los últimos años por afectar a una población con mayor edad y múltiples enfermedades concomitantes, lo que justifica en parte este peor pronóstico y dificulta las decisiones terapéuticas.

La frecuente utilización de procedimientos invasivos tanto en el medio hospitalario como ambulatorio, está favoreciendo la etiología por microorganismos con mayor virulencia como estafilococos, y cepas multirresistentes a los antimicrobianos como SARM.

A pesar de ello, no han cambiado sustancialmente las pautas antibióticas que vienen utilizándose desde mediados del siglo pasado, y la incorporación de nuevos antimicrobianos no han aportado por el momento mayor ventaja sobre las pautas tradicionales, de manera que algunos microorganismos resistentes como SARM, carecen hoy día de tratamiento suficientemente eficaz.

Por todo ello es necesario conocer los factores que influyen actualmente en el pronóstico de las endocarditis, especialmente aquellos que sean modificables, con objeto de diseñar planes de actuación que tengan como objetivo fundamental disminuir su mortalidad.

Los estudios sobre factores pronósticos de la endocarditis disponibles son escasos y presentan dificultades metodológicas, dado que en muchos casos están basados en series retrospectivas, con criterios diagnósticos no uniformes, recogidos durante largos períodos de tiempo, con un número insuficiente de casos y con deficientes métodos de control de la confusión.

De todos los factores pronósticos estudiados hasta el momento, el tratamiento quirúrgico parece ser el de mayor efecto protector, aunque los resultados han sido dispares. Dicho tratamiento ha supuesto un avance importante, especialmente cuando existe un deterioro hemodinámico secundario a disfunción valvular o cuando no es posible tratar adecuadamente la infección solo con antibióticos. Sin embargo la evidencia científica disponible sobre el efecto del tratamiento quirúrgico es débil, dadas las dificultades metodológicas y éticas para llevar a cabo un ensayo clínico randomizado. Por ello se han propuesto nuevos métodos de análisis, aplicables a estudios observacionales, como es el análisis propensivo que tiene como objeto disminuir los sesgos propios de los estudios observacionales.

Ambos aspectos, tanto los factores pronósticos como el impacto de la cirugía deben estudiarse con un número suficiente de casos, que incluya episodios contemporáneos, recogidos prospectivamente y con criterios diagnósticos y de manejo comunes, circunstancia que dada la baja incidencia de la enfermedad solo es posible llevarla a cabo mediante estudios multicéntricos.

Objetivos

1. Objetivo general: Determinar los factores que influyen en el pronóstico de las endocarditis izquierdas y la influencia del tratamiento quirúrgico, en una amplia cohorte multicéntrica, mediante análisis propensivo.
2. Objetivos específicos:

1. Determinar los factores que influyen actualmente en su pronóstico
 - Conocer las circunstancias asociadas a la mortalidad en fase precoz, hospitalaria.
 - Conocer las características que favorecen las complicaciones en la endocarditis.
 - Describir los episodios embólicos y determinar los factores de riesgo asociados.
 - Describir las complicaciones neurológicas y los factores de riesgo asociados.
 - Determinar la tasa de supervivencia a medio plazo.
 - Establecer la tasa de recidiva y sus características.
2. Determinar la influencia del tratamiento quirúrgico mediante análisis propensivo

Material y métodos

1. Diseño y población de estudio

Se diseñó un estudio de cohorte multicéntrico, en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa en varios hospitales andaluces desde enero de 1984 hasta diciembre del 2007. En el mismo participaron 7 hospitales detallados en la tabla 15, de los cuales 4 son hospitales regionales y 3 de especialidades. Los médicos participantes forman parte del Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares, de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Estos centros atienden actualmente una población aproximada de 3.500.000 habitantes, y 5 de ellos son centro de referencia para la cirugía cardíaca.

Tabla 15. Centros participantes

Centro	Población	Provincia	Tipo de Centro
Hospital Virgen del Rocío	875.000	Sevilla	Regional
Hospital Virgen Macarena	547.500	Sevilla	Regional
Hospital Carlos Haya	597.000	Málaga	Regional
Hospital Virgen de la Victoria	457.300	Málaga	Especialidades
Hospital Virgen de las Nieves	442.500	Granada	Regional
Hospital Juan Ramón Jiménez	271.000	Huelva	Especialidades
Hospital Costa del Sol	358.000	Marbella, Málaga	Especialidades

El manejo de los pacientes se llevó a cabo en cada centro de según el criterio del médico responsable de acuerdo con las recomendaciones internacionales⁷⁵⁻⁷⁶. Se realizaron estudios de ETT y ETE según la indicación y la disponibilidad del centro, dado que la técnica transesofágica estuvo disponible a partir de los años 1998.

La recogida de datos se llevó a cabo de forma prospectiva por los miembros de las Unidades de Enfermedades Infecciosas de los centros participantes, a partir de los informes de microbiología, ecocardiografía, pacientes ingresados e interconsultas con los diferentes servicios.

2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los casos de endocarditis infecciosa que reunieran las siguientes características

- Criterios diagnósticos de EI definitivas y posibles según la clasificación de Dukes modificada
- Edad mayor de 14 años
- Afectación mitral y/o aórtica
- El estudio incluyó solo los casos ocurridos en adultos, con afectación valvular aórtica y/o mitral. En caso de recidivas se consideró solo el episodio inicial.

Se excluyeron aquellos pacientes que reunían algunas de las siguientes características:

- Información incompleta fundamentalmente por ausencia de datos ecocardiográficos, indicación quirúrgica desconocida o seguimiento insuficiente (menos de 1 mes, tras el episodio inicial).
- Pacientes con edad menor de 12 años
- Afectación exclusivamente tricuspídea y/o pulmonar

3. Variables

Para el análisis de los factores pronósticos se consideraron como variable dependiente principal la mortalidad precoz, definida como la ocurrida durante la hospitalización inicial del episodio

La mortalidad tardía (supervivencia a un año): desde el alta hospitalaria hasta final del seguimiento, por causa indirectamente relacionada con la

endocarditis (A modo de ejemplo, se consideró esta variable en aquellos pacientes que fallecieron en los meses posteriores, como consecuencia de la lesión valvular resultante del episodio inicial, durante la cirugía cardiaca realizada con posterioridad o por las secuelas neurológicas)

La recidiva se definió como un nuevo episodio de endocarditis ocasionado por un microorganismo idéntico al del episodio previo diagnosticado dentro de los 6 primeros meses posteriores y hasta un año en el caso de endocarditis protésicas por ECN. En estos casos solo se incluyeron los datos del primer episodio. La recurrencia se consideró como un episodio de endocarditis causado por un microorganismo diferente al inicial.

Como variables independientes se consideraron:

Datos epidemiológicos: Edad, sexo, adquisición nosocomial o relacionada con algún tipo de atención sanitaria; enfermedad de base o comorbilidad definida según los índices de Charlson¹⁸¹ ajustados a la edad,

Datos clínicos: fiebre (temperatura corporal > 38°C) duración de los síntomas previa al diagnóstico, presencia de sepsis (criterios de Bone¹⁸²), insuficiencia cardiaca, embolismos, lesión del SNC (considerando infarto y hemorragia cerebrales, meningitis y encefalopatía), insuficiencia renal (creatinina sérica superior a 2,5 mg/dl).

Se consideraron formas complicadas aquellas que presentaron durante su tratamiento: a) Insuficiencia cardiaca grado III/IV de la New York Association¹⁸³, debidas a disfunción valvular, b) Sepsis grave, c) Extensión perivalvular (absceso, pseudoaneurisma, fístulas), definidas por ecocardiografía y/o cirugía d) Embolismos mayores (SNC, miembros), e) Manifestaciones neurológicas (encefalopatía, meningitis, infarto o hemorragia) e i) Insuficiencia renal severa,

en relación con la propia endocarditis, de finida como un valor de creatinina sérica superior a 2 mg/dl.

Hallazgos ecocardiográficos: Se recogieron los hallazgos relacionados con el desarrollo de la endocarditis: la presencia de vegetaciones y su tamaño, abscesos, dehiscencia en el caso de válvulas protésicas, y grado de disfunción valvular.

Datos microbiológicos: microorganismos aislados en hemocultivos y/o tejido valvular mediante técnicas habituales, así como datos de diagnóstico indirecto como serología o en su caso PCR. Así mismo se recogieron datos referentes al tratamiento antibiótico, fármacos utilizados, asociaciones y duración del mismo y el tratamiento quirúrgico: Indicación, tipo de intervención y el tiempo desde que se estableció la indicación quirúrgica hasta que se realiza la intervención. El riesgo de mortalidad operatoria se determinó mediante el índice Euroscore¹⁸⁴.

Para el análisis descriptivo de la evolución de las características clínico-epidemiológicas, se consideraron 5 periodos de 4 años, salvo el último que incluyó solo 3 años.

Todas estas variables fueron recogidas en cada hospital en una hoja de recogida de datos e introducidas en una base de datos común para todos los centros participantes.

4.4 Análisis estadístico

En primer lugar se llevó a cabo un estudio descriptivo, determinando las frecuencias para variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas. En función de la distribución de los valores, se utilizó el valor de la media, rango y su desviación estándar, en distribuciones normales y mediana con rango intercuartílico en caso contrario.

Las diferencias entre los diferentes periodos de tiempo considerados, se midió mediante la determinación de las correlaciones (test de Spearman) en el caso de valores cuantitativos y mediante el test de Wilcoxon en el caso de proporciones.

Para determinar los factores pronósticos relacionados con la mortalidad intrahospitalaria se realizó en primer lugar un análisis univariante utilizando el test de Chi-cuadrado para variables categóricas y el test de t de Student para variables continuas; seguido de análisis multivariante con regresión logística, en el que se incluyeron aquellas variables con significación estadística en el análisis univariante ($p < 0,05$) y aquellas que se consideraron clínicamente relevantes, en función de los estudios publicados. El análisis de supervivencia a 1 año se realizó mediante regresión de Cox y curvas de Kaplan-Meier.

El impacto del tratamiento quirúrgico se llevó a cabo mediante análisis propensivo, que incluía inicialmente un análisis multivariante con regresión logística para determinar las variables asociadas con dicho tratamiento. Posteriormente se calculó para cada caso un índice de propensión (IP) en función de las covariables obtenidas, que recogiese la probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico. Esto permitió estratificar a los pacientes según dicho índice y emparejarlos, en razón 1:1, en dos grupos de tratamiento (Médico y

médico-quirúrgico). Este emparejamiento se efectuó de acuerdo con los valores del IP más cercano, partiendo de un IP idéntico en 5 cifras, o en caso contrario, de 4, 3 ó 2 cifras. Por último se realizó un nuevo análisis con regresión logística de Cox, para identificar las variables relacionadas de forma independiente, con la mortalidad intrahospitalaria, incluyendo el tratamiento quirúrgico.

El análisis se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS (versión 13.0)

Resultados

1. Datos generales

Se recogieron 866 episodios en 814 pacientes. De acuerdo con los criterios de Dukes 781 episodios (90,2%) se clasificaron como endocarditis definidas y 85 (9,8%) como probables. En 237 casos el diagnóstico se confirmó además por criterios anatomopatológicos.

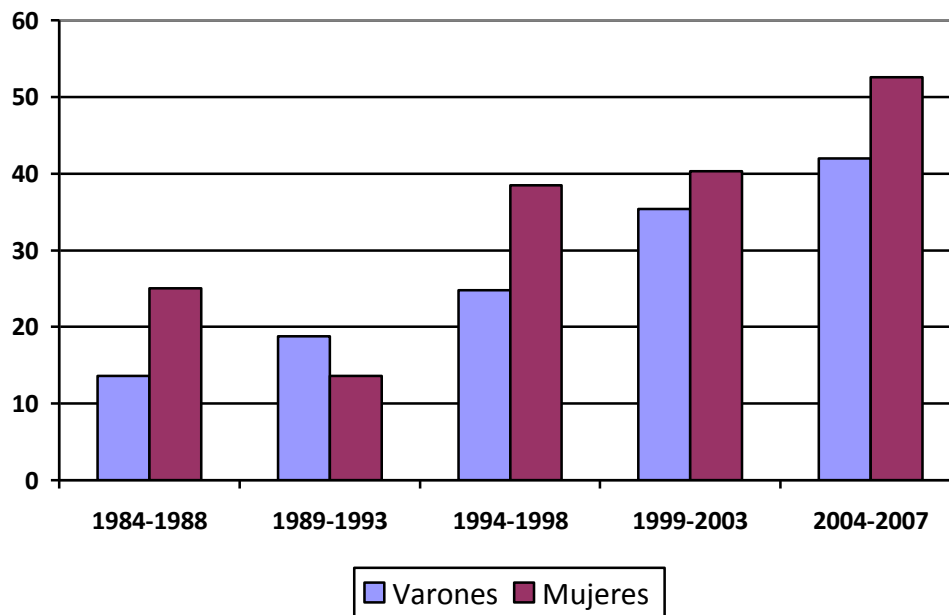
Los casos procedían de 7 hospitales. A partir del año 1.994 formaron parte del estudio 4 hospitales y desde 1.999 fueron 7. El 17,6% de los casos (152) fueron trasladados desde otros hospitales en los que no se disponía de cirugía cardiovascular, a sus respectivos centros de referencia.

La mediana de edad fue de 57 años (RIQ: 27), en la tabla 1 se recoge la evolución de la edad y del sexo a lo largo de los años estudiados, observándose un incremento paulatino de la edad de los pacientes con el paso de los años, mientras que la proporción de hombres y mujeres, permaneció estable, habitualmente 2:1. La proporción de casos en pacientes mayores de 65 años, fue incrementándose con el paso de los años (figura 1) siendo en este grupo la proporción de mujeres superior a la de los varones.

Tabla 16. Evolución de los casos en función de la edad y sexo

	1984-1988 (n=64)	1989-1993 (n=86)	1994-1998 (n=165)	1999-2003 (n=194)	2004-2007 (n=357)	Total (n=866)	p
Edad, años (RIQ)	38(30)	44(28)	56(25)	59(25)	62(21)	57(27)	<0,01
Sexo							
varón	44 (68,8)	64 (74,4)	113 (68,5)	127 (65,5)	243 (68,1)	591(68,2)	0,70
Mujer	20 (31,3)	22 (25,6)	52 (31,5)	67 (34,5)	114 (31,9)	275(31,8)	

Figura 1. Evolución de la proporción de casos en pacientes mayores de 65 años, distribuidos por sexo



2. Factores predisponentes

2.1. Cardiopatía predisponente: 655 casos (75,6%) afectaron a válvulas nativas mientras que 211 (24,4%) afectaron válvulas protésicas, siendo precoces en 82 casos (9,5%) y tardías en 129 (14,9%). En 15 pacientes se afectaron válvulas nativas, a pesar de ser portadores de válvulas protésicas.

En 246 casos (28,4%) no existía cardiopatía predisponente, habiéndose incrementado esta circunstancia desde un 20,3% en los primeros años, a un 33,6% en los últimos años. Como puede comprobarse en la tabla 2, existió un descenso paulatino de la cardiopatía reumática, mientras que hubo un incremento de las valvulopatías degenerativas y congénitas. En cambio permanecieron estables los pacientes con endocarditis previa (el 50% de los cuales eran

portadores de prótesis) así como las endocarditis sobre válvulas protésicas.

Tabla 17. Evolución de las cardiopatías predisponentes

	1984-1988 (n=64)	1989-1993 (n=86)	1994-1998 (n=165)	1999-2003 (n=194)	2004-2007 (n=357)	Total (n=866)	p
Endocarditis previa	6 (9,4)	6 (11,6)	10 (6,1)	16(8,2)	25(7)	67 (7,7)	0,54
Reumática	30 (46,9%)	41 (47,7)	56 (33,9)	60 (30,9)	79 (22,1)	265(30,7)	0,02
Degenerativa	12 (18,7%)	18 (21)	33 (20)	41 (19,6)	101(28,3)	159(18,4)	0,08
Congénita	9 (14,1%)	13 (15,1)	20 (11,5)	29 (15)	48 (13,2)	100(11,6)	0,28
Válvula protésica	9(14,1)	21 (24,4)	42 (25,5)	54 (27,3)	85 (23,8)	211 (24,4)	0,28
No filiada	-	1 (1,2)	4 (2,4%)	7 (3,6)	18 (5)	30(3,4)	0,47
Sin cardiopatía	13 (20,3)	13 (15,1)	52 (31,5)	60 (30,9)	111 (31,1)	267(30,8)	0,02

En 393 casos (45,4%) se afectó la válvula aórtica y en 358 casos (41,3%) la válvula mitral, mientras que en 99 casos (11,4%) la afectación fue polivalvular y en 5 sobre endocardio mural (0,6%); en 11 casos (1,3%) no pudo ser precisada. La válvula aórtica se afectó en 113 casos (28,8%) en pacientes sin cardiopatía previa conocida, seguida de esclerosis valvular con 96 casos (24,4%), reumática en 75 casos (19,1%) y lesiones congénitas, (fundamentalmente válvula bicúspide) en 61 casos (15,5%) mientras que la endocarditis sobre válvula mitral afectó a pacientes con valvulopatía reumática en 153 casos (42,7%), pacientes sin cardiopatía valvular 101 (28,2%) y pacientes con degeneración mixoide en 57 casos (15,9%).

2.2. Enfermedades concomitantes

En 530 pacientes (61,2%) existía alguna enfermedad de base, siendo la mediana del índice de Charlson de 0 puntos (RIQ 5). El 46,3% de los pacientes tenían un índice de Charlson ajustado a la edad, mayor de 2 puntos. La distribución de las principales enfermedades de base y su evolución a lo largo del tiempo se recogen en la tabla 3, en la que destaca un incremento paulatino

de pacientes con enfermedades crónicas subyacentes múltiples o pluripatológicos ($p < 0,001$).

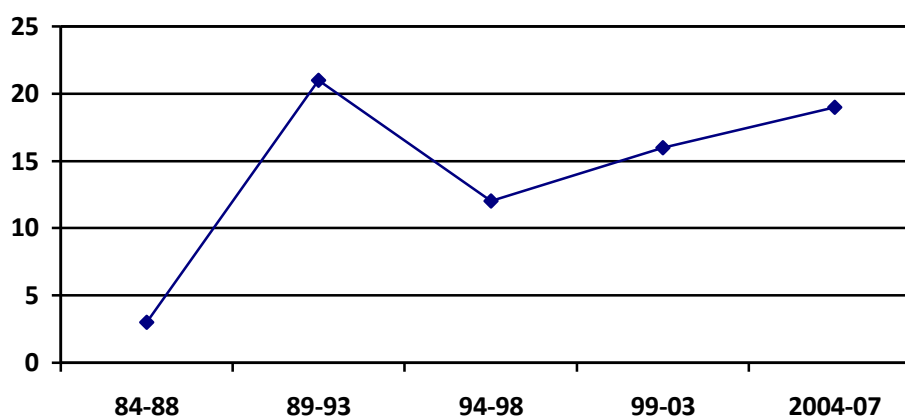
Tabla 18. Evolución de las enfermedades concomitantes

	1984- 1988 N=64	1989- 1993 N=86	1994- 1998 N=165	1999- 2003 N=194	2004- 2007 N=357	Total N=866	p
Con enfermedad de base	26 (40,6)	44 (51,2)	85 (51,5)	118 (60,8)	257 (72)	530 (61,2)	<0,01
Diabetes mellitus	2 (3,1)	1 (1,2)	6 (3,6)	12 (6,2)	24 (6,7)	45 (5,2)	0,18
Neoplasias	5 (7,8)	1 (1,2)	5 (3)	10 (5,2)	12 (3,4)	33 (3,8)	0,20
Hepatopatías	4 (6,3)	4 (4,7)	10 (6,1)	2 (1)	12 (3,4)	32 (3,7)	0,09
Insuficiencia renal	0	5 (5,8)	7 (4,2)	5 (2,6)	8 (2,2)	25 (2,9)	0,18
Infección VIH	1 (1,6)	5 (5,8)	6 (3,6)	6 (3,6)	7 (2)	26 (3)	0,53
UDVP	4(14)	8 (19)	12(17,8)	12(18)	12(8,5)	48(5,5)	0,15
Pluripatologicos	4 (6,3)	7 (8,1)	10 (6,1)	27 (13,9)	100 (28)	148 (17,1)	<0,01

3. Manipulaciones o procedimientos diagnósticos y terapéuticos previos

En 135 casos (15,6%) se desarrolló la endocarditis en relación con la asistencia sanitaria mientras que en 70 casos (8,1%) la adquisición fue adquirida durante el acto operatorio de cirugía valvular (endocarditis protésicas precoces). En la figura 2 se refleja la evolución de los casos adquiridos en relación con la asistencia a lo largo del periodo de estudio, en la misma puede observarse una tendencia al aumento de la proporción de los mismos ($p=0,032$)

Figura 2 Evolución de los casos de adquisición nosocomial



En 347 casos (43,2%) se documentó algún procedimiento diagnóstico o terapéutico relacionado con el desarrollo de la endocarditis, predominando los vasculares con 110 casos (31,7%), seguido de los dentales en 86 casos (24,8%), urinarios en 44 casos (12,7%), digestivos en 31 casos (8,9%) y cutáneos en 18 casos (5,2%), Tabla 19.

Tabla 19. Evolución de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos relacionados con el desarrollo de la endocarditis

Procedimiento	1984-1988 n=28	1989-1993 N=43	1994-1998 N=69	1999-2003 N=67	2004-2007 N=140	Total N=347	p
Dental	13 (46,4)	9(20,9)	21 (30,4)	11 (16,4)	32 (22,9)	86 (24,8)	0,01
Vascular	3 (10,7)	10 (37,2)	21 (30,4)	18 (26,9)	52 (37,1)	110 (31,7)	0,05
Digestivo	2 (7,1)	3 (7)	5 (7,2)	10 (14,9)	11 (7,9)	31 (8,9)	0,77
Genitourinario	5 (17,9)	4 (9,3)	5 (7,2)	12 (17,9)	18 (12,9)	44 (12,7)	0,57
Cutáneo	0	3 (7)	4 (5,8)	4 (6)	7 (5)	18 (5,2)	0,45

En la tabla 20 se detallan los diferentes procedimientos vasculares, relacionados con el desarrollo de endocarditis, siendo los catéteres intravasculares la causa principal, tanto los utilizados en hemodiálisis como los catéteres venosos periféricos.

Tabla 20. Relación de los procedimientos vasculares relacionados con los casos de endocarditis adquiridas durante la atención sanitaria

Procedimiento	Nº (%)
Hemodialisis	21 (19)
Catéter venoso periférico	20 (18,1)
Múltiples catéteres	12 (10,9)
Catéter venoso central	8 (7,2)
Coronariografía	7 (6,3)
Cirugía cardíaca	4 (3,6)
Angioplastia carotídea	1 (0,9)
Implantación de Stent arteria pulmonar	1 (0,9)
No precisado	30 (27,2)
Total	110 (100)

4. Etiología

El diagnóstico etiológico se obtuvo mediante hemocultivos en el 83,5% de los episodios, por serología en el 4,5% y por cultivos de la válvula cardíaca en 12 casos (1,38%), mientras que solo en 2 casos se obtuvo la etiología por diagnóstico exclusivamente molecular (PCR).

Los agentes etiológicos se detallan en la tabla 21. En conjunto, existió un predominio de estreptococos (41,4%) respecto a estafilococos (32,5%), siendo los principales microorganismos *Streptococcus* grupo *viridans* (SGV) (21,4%), *Staphylococcus aureus* (20,7%), *Enterococcus* spp. (11,3%) y *Staphylococcus* coagulasa negativos (ECN) (8,7%) y *Streptococcus bovis* (3,9%). Los bacilos gramnegativos, grupo HACEK, *Brucella* spp. , *Coxiella burnetii* y hongos fueron

etiologías infrecuentes, inferiores todos al 3%. El 8,7% de las cepas de *S aureus* fueron resistentes a meticilina (SARM). Estos 14 casos de endocarditis por SAMR representan el 8,2% del conjunto de los episodios estudiados y el 50% de los mismos ocurrieron en el último periodo de estudio (2004-2007)

Tabla 21. Etiología

Microorganismos	N (%)
<i>Streptococcus sp.</i>	359 (41,4)
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	185 (21,4)
<i>Streptococcus bovis</i>	34 (3,9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	20 (2,3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 (0,9)
Otros estreptococos ¹	14 (1,6)
<i>Staphylococcus sp.</i>	282 (32,5)
<i>Enterococcus sp.</i>	98 (11,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	136 (20,7)
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	57 (8,7)
Bacilos gramnegativos ²	24 (2,8)
Grupo HACEK ³	12 (1,4)
<i>Brucella spp</i>	12 (1,4)
<i>Coxiella burnetti</i>	19 (2,2)
Hongos ⁴	12 (1,4)
Otros ⁵	29 (3,3)
Polimicrobiana	22 (2,5)
No filiado	95 (11)

¹Incluye: *Streptococcus* grupo D no enterococo (3), *Streptococcus* microaerófilo (3), *Streptococcus sp.* (3), *Abiotrophia sp.* (2), *Streptococcus* betahemolítico (2) y *Streptococcus pyogenes* 1.

²Incluye: *Escherichia coli* (6), *Pseudomonas aeruginosa* (4), *Salmonella entérica* (3), *Klebsiella pneumoniae* (2), *Proteus mirabilis* (2), *Morganella morganii* (1), *Hafnia alvei* (1), *B cepacia* (1), *Acinetobacter lwoffii* (1), bacilo gramnegativo sin identificación (1).

³Incluye: *Actinobacillus actinomyceteconmitans* (7), *Haemophilus parainfluenzae* (2), *Haemophilus aphrophilus* (1), *Cardiobacterium hominis* (1), *Eikenella corrodens* (1).

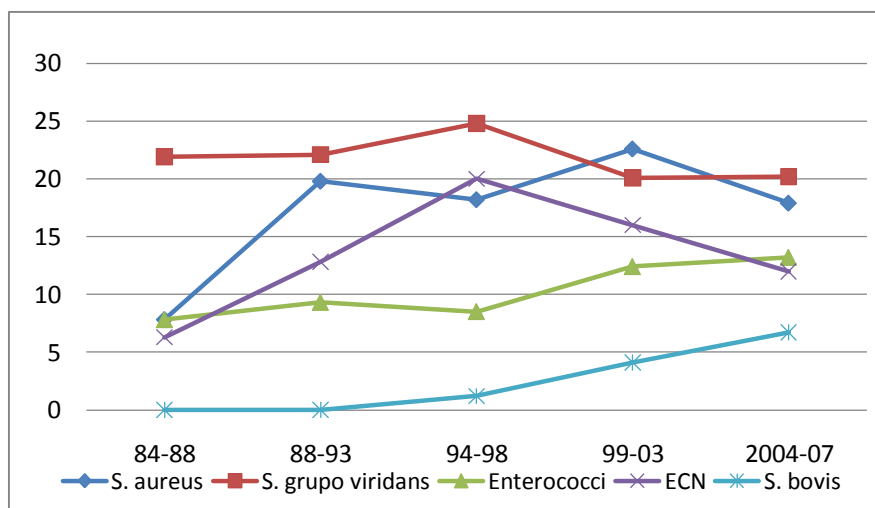
⁴Incluye: *Candida spp.* (7), *Aspergillus spp* (4), *Mucor spp.* (1).

⁵Incluye: *Gemella sp.* (4), *Peptoestreptococcus sp.* (4), *Capnocytophaga sp.* (3), *Corynebacterium sp.* (3), *Bartonella henselae* (2), *Propionobacterium sp.* (2), *Listeria monocitógenes* (2), *Aerococcus sp* (1), *Archaeobacterium sp.* (2), *Brevibacterium spp.* (1), *Neisseria sp*(1), *Neisseria gonorrhoeae* (1), *Lactococcus sp* (1), *Micrococcus sp.* (1), *Mycoplasma sp.* (1), *Nocardia sp* (1).

En la figura 3 se detalla la evolución de las principales etiologías a lo largo de los años. En general predominó SGV frente a *S aureus*, observándose en los

últimos años un aumento paulatino de *S. bovis* ($p < 0,01$) y enterococos ($p = 0,42$), así como una tendencia a disminuir ECN ($p = 0,04$).

Figura 3. Evolución de los principales microorganismos



En la tabla 22 puede observarse la distribución de los principales microorganismos en relación con el tipo de endocarditis. ECN fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia en endocarditis protésicas precoces (43,9%), seguido de etiología no filiada (17,1%), *S. aureus* (12,2%) y *Enterococcus spp.* (11%) y hongos 6,1%). En cambio en protésicas tardías la distribución de los microorganismos causales fue similar a las nativas, excepto por un predominio de ECN (22,5%) sobre *S. aureus* (10,9%), grupo HACEK (5,4%) y *Coxiella burnetti* (5,4%).

Tabla 22, Etiología en función del tipo de endocarditis

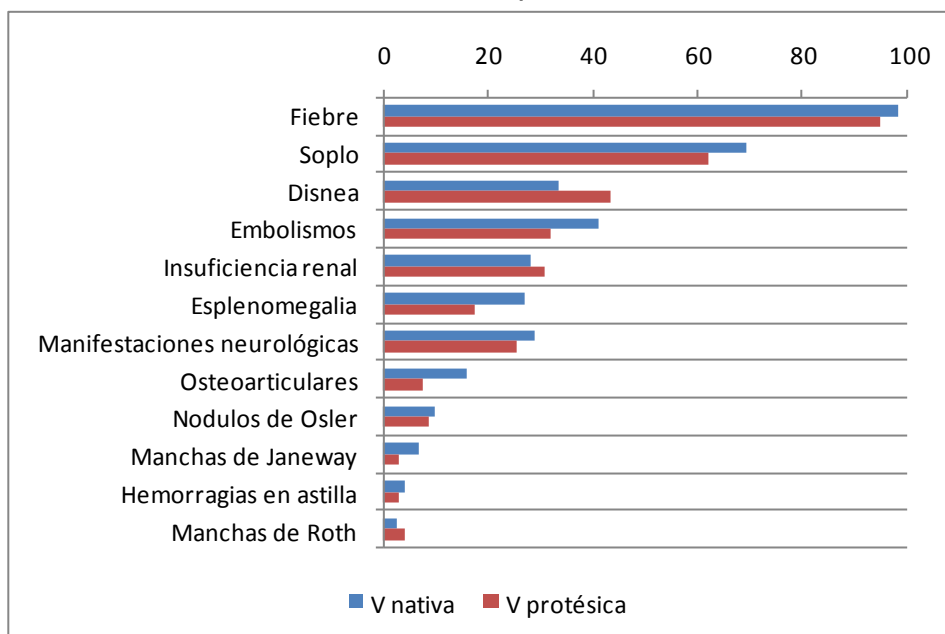
Microorganismos	Nativas N (%)	Protésicas precoces N (%)	Protésicas tardías N(%)
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	155 (23,7)	3 (3,7)	27 (20,9)
<i>Enterococcus sp</i>	74 (11,3)	9 (11)	15 (11,6)
<i>Streptococcus bovis</i>	31 (4,7)	0	3 (2,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	136 (20,7)	10 (12,2)	14 (10,9)
ECN	57 (8,7)	36 (43,9)	29 (22,5)
BGN	20,(3,1)	1 (1,2)	3 (2,3)
Grupo HACEK	5 (0,8)	0	7 (5,4)
<i>Brucella sp</i>	12 (1,8)	0	0
<i>Coxiella burnetii</i>	12 (1,8)	0	7 (5,4)
Hongos	6 (0,9)	5 (6,1)	1 (0,8)
No filiado	70 (10,7)	14 (17,1)	11 (8,5)
Total	655 (100)	82 (100)	129 (100)

10. Datos clínicos

10.1. Síntomas y signos

La duración media \pm DE de los síntomas previos al diagnóstico fue de 34,8 \pm 72,6 días (rango 0-999), aunque al excluir a los 126 pacientes con duración superior a 90 días, la media \pm DE fue de 18,9 \pm 17,5 días (rango 0-71). Los síntomas y signos más frecuentes fueron fiebre, disnea, soplo y datos clínicos sugestivos de embolismos, con una frecuencia de manifestaciones cutáneo-mucosas inferior al 10%. En general los síntomas fueron muy similares en las endocarditis sobre válvulas nativas en relación con las protésicas, aunque en las primeras fueron más frecuentes la fiebre, los soplos, los embolismos y la esplenomegalia, frente al predominio de la insuficiencia cardiaca en las protésicas. (Figura 4)

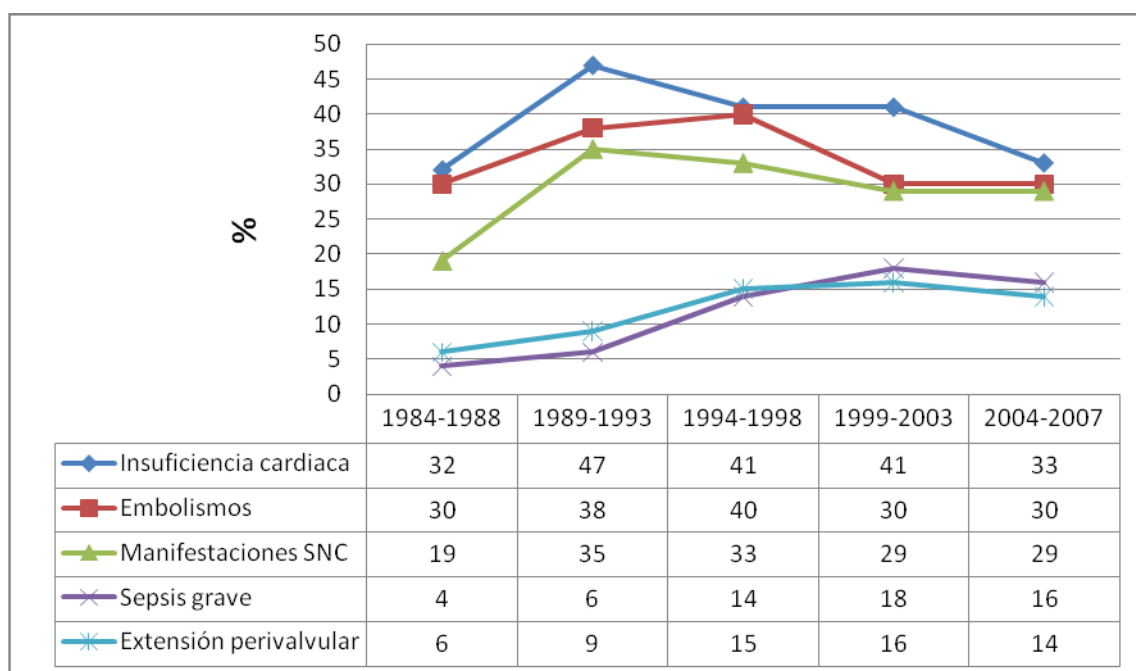
Figura 4. Datos clínicos en función del tipo de válvula afectada



10.2. Complicaciones

En 584 casos (67,4%) existió algún tipo de complicación a lo largo de la evolución intrahospitalaria, predominando la insuficiencia cardiaca de grado III-IV de la NYHA en 277 casos (37,4%), embolismos en 240 casos (32,4%), complicaciones neurológicas en 219 casos (29,6%), sepsis grave en 105 casos (14,2%) y extensión perivalvular en 97 casos (13,1%) con una tendencia a disminuir de las tres primeras (valor de $p=0,39$, $0,40$ y $0,18$ respectivamente) y a incrementarse tanto la sepsis grave ($p=0,04$) y la extensión perivalvular ($p=0,36$), a lo largo del periodo de estudio (Figura 6)

Figura 6. Evolución de las complicaciones



10.2.1. Insuficiencia cardiaca grave

La insuficiencia cardiaca grave fue la complicación más frecuente con 314 casos (36,2%). En la tabla 23 se recogen los factores de riesgo relacionados de manera independiente, con esta complicación, destacando la insuficiencia valvular severa, tanto aórtica como mitral.

Tabla 23. Factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca severa (Análisis multivariante)

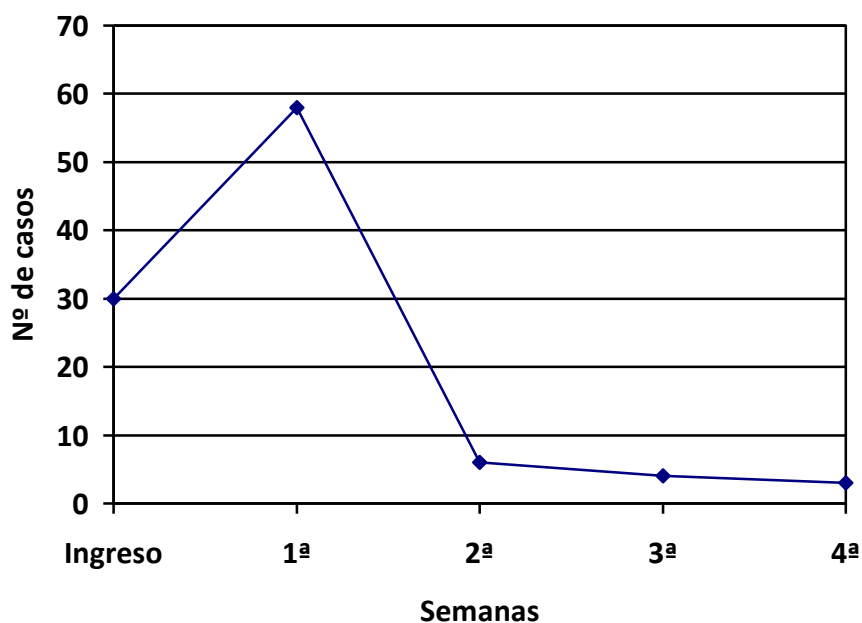
Variable	OR (IC95%)	p
Insuficiencia mitral grave	5,82 (3,71-9,15)	<0,001
Insuficiencia aórtica grave	5,30 (3,54-7,92)	<0,001
Extensión perivalvular	2,80 (1,66-4,72)	<0,001
Endocarditis protésica precoz	2,73 (1,54-4,82)	<0,001
Sepsis grave	2,67 (1,60-4,41)	<0,001
Vegetación > 2 cm	2,07 (1,20-5,58)	0,009

10.2.2. Embolismos

Los embolismos, en ocasiones múltiples, afectaron fundamentalmente al sistema nervioso central, con 176 episodios (63,7%), al bazo en 40 episodios

(14,4%), a los miembros en 18 episodios (10,2%) al riñón en 6 (3,4%) y a otras localizaciones en 60 episodios (21,7%). Predominaron al ingreso en 73 casos (29,7%) y durante la primera semana de ingreso, con 142 casos (57,7%) para disminuir en la 2ª semana a 14 casos (5,7%), tercera semana con 10 casos (4,1%) y cuarta con 7 casos (2,8%). Los factores de riesgo asociados, al desarrollo de embolismos, analizados mediante análisis multivariante mostraron como único factor la etiología por *S. aureus* (OR: 2,34; IC95%: 1,64-3,34; $p < 0,001$) mientras que la edad > 65 años fue un factor protector (OR: 0,65; IC95%: 0,47-0,91; $p < 0,001$), resultando también significativos en el análisis univariante la afectación mitral, la adicción a drogas por vía parenteral y la etiología fúngica; en cambio no existieron diferencias significativas en el tamaño de las vegetaciones. La evolución temporal en la frecuencia de embolismos se muestra en la figura 7

Figura 7. Evolución de la frecuencia de embolismos



10.2.3. Complicaciones neurológicas

En 219 pacientes (29,6%) hubo alguna complicación neurológica, que en ocasiones fue múltiple, consistentes en: infarto embólico en 118 casos (13,6%), encefalopatía 63 casos (7,3%), lesiones hemorrágicas en 37 casos (4,3%), en su mayoría debidas a transformación hemorrágica de infartos (32 casos) y el resto a rotura de aneurismas micóticos, existiendo otros 7 pacientes con aneurismas no rotos y 18 pacientes (2,1%) con meningitis. La etiología por *S aureus* (OR: 2,98; IC95%: 2,22-3,99; $p < 0,001$) y la sepsis grave (OR: 1,67; IC95%: 1,18-2,36; $p = 0,003$) fueron los factores de riesgo relacionados de manera independiente con esta complicación. En cambio el tratamiento anticoagulante no se relacionó de forma independiente con el desarrollo de complicaciones neurológicas, aunque en el análisis univariante los pacientes con dicho tratamiento tuvieron mayor número de lesiones hemorrágicas, especialmente cuando la etiología fue debida a *S aureus*.(Tabla 24)

Tabla 24. Frecuencia de hemorragia cerebral en pacientes anticoagulados en relación con la etiología

	Con hemorragia cerebral (N=37)	Sin hemorragia cerebral (N=168)	OR (IC95%)
<i>S aureus</i> (N=22)	5 (22,7%)	17 (77,3%)	5,51 (1,63-18,89)
Otras etiologías (N=159)	8 (5%)	151(95%)	

P=0,01

10.2.4. Extensión perivalvular

La extensión perivalvular incluyó 79 casos de abscesos (9,1%) y 16 de fístulas (1,8%), y ambas en 15 casos (1,7%) Los factores de riesgo para estas complicaciones fueron la endocarditis protésica (OR: 3,40; IC95%: 2,16-5,37;

p= 0,016), la endocarditis sobre válvula aórtica (OR: 2,15; IC95%: 1,04-4,43; p=0,038) y etiología por ECN (OR:1,71; IC95%:1,00-2,94; p=0,038), siendo un factor protector un índice de Charlson superior a 2 (OR: 0,51; IC95%: 0,32-0,79; p=0,003). Los pacientes con esta complicaciones presentaron con mayor frecuencia insuficiencia cardiaca grave (57,3% vs. 37,3%, p<0,001), fiebre persistente (> 7 días) (29,1% vs. 7,1%; p<0,001), así como bloqueos AV (26,7% vs 5,1%, p<0,001).

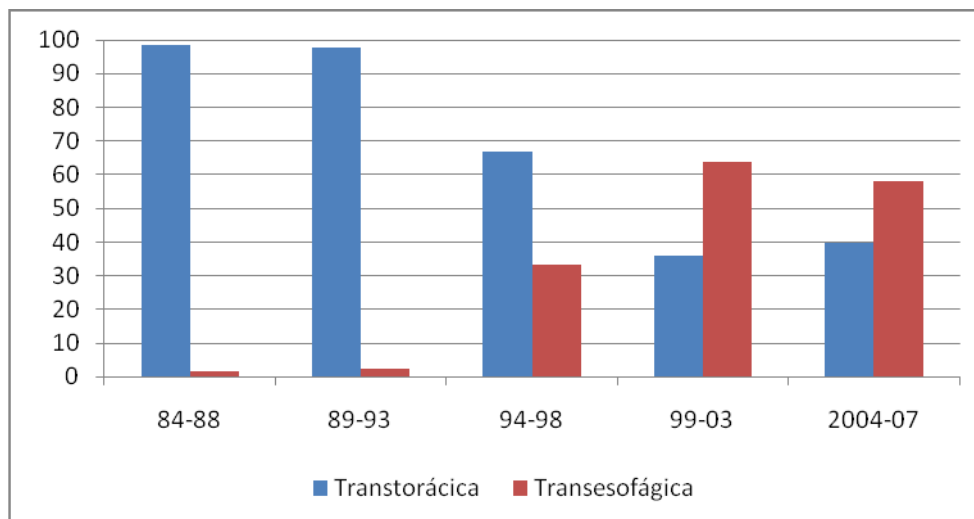
10.2.5. Sepsis grave

En 117 episodios la endocarditis cursó con sepsis grave (13,5%), causadas principalmente por *S aureus* (40,2% de los episodios con sepsis grave), seguida de ECN (7,1%), SGV (9,4%), *Enterococcus spp.* (8,5%), infecciones polimicrobianas (5,1%) y bacilos gramnegativos (4,3%). En el análisis multivariante solo la etiología por *S aureus* se asoció de manera independiente con el desarrollo de esta complicación (OR: 3,19; IC95% 2,06-4,95; p<0,001), mientras que ni la edad mayor de 65 años, ni la comorbilidad estuvieron relacionados.

11. Ecocardiografía

En 469 casos se llevó a cabo un estudio ecocardiográfico transtorácico y en 397 (42,8%) transesofágico, con un incremento de esta última técnica a lo largo de los últimos años (Figura 7)

Figura 7. Estudios ecocardiográficos realizados



En la tabla 25 se detallan los principales hallazgos ecocardiográficos en función del tipo de endocarditis y de la técnica utilizada. La técnica transesofágica detectó con mayor frecuencia vegetaciones tanto en válvulas nativas como protésicas, así como abscesos, especialmente en válvulas protésicas.

Tabla 25. Hallazgos ecocardiográficos en función del tipo de endocarditis y de la técnica utilizada

	Válvulas nativas		Válvulas protésicas	
	ETT N(%)	ETE N(%)	ETT N(%)	ETE N(%)
Vegetaciones	216 (38,9)	323 (61,1)	25 (23,6)	81 (76,4)
Abscesos	5 (22,7)	17 (77,2)	3 (9,4)	29 (90,7)
Fístulas	-	1 (100)	1 (20)	4 (80)
Rotura valvular	252 (38,4)	403 (61,5)	-	-
Dehiscencia	-	-	33 (35,5)	60 (64,5)

12. Tratamiento quirúrgico

En 401 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico, 327 (37,8%) durante el ingreso inicial y 74 (8,4%) en los meses posteriores. Entre los primeros, 101 (11,7%) fueron intervenidos precozmente (dentro de la primera semana de ingreso). En cambio en 70 pacientes (8,1%) aunque existía indicación de tratamiento quirúrgico, no se llevó a cabo por la situación de gravedad del paciente. Como puede observarse en la tabla 26, se aprecia un incremento progresivo de pacientes intervenidos durante el ingreso inicial y una tendencia a llevar a cabo la intervención con mayor precocidad.

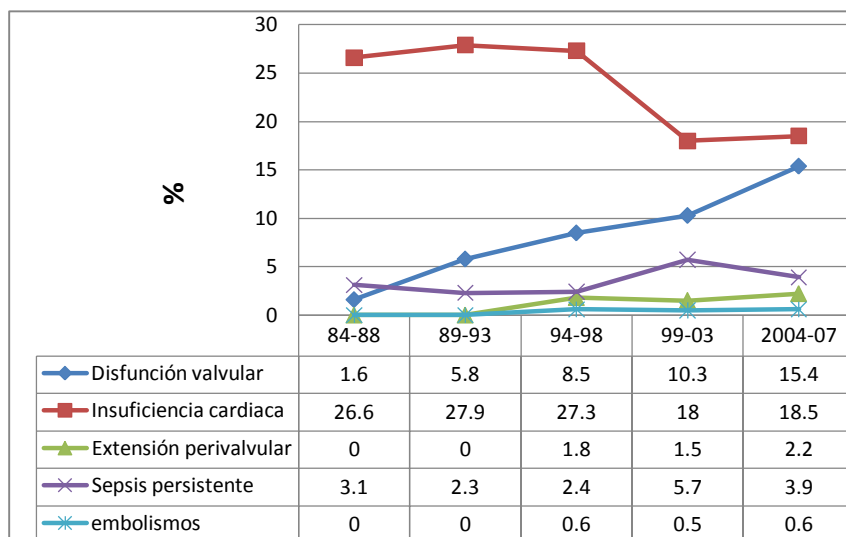
La indicación fundamental para la cirugía fue la insuficiencia cardiaca en 345 casos (39,8%), seguida de la disfunción valvular en 132 casos (15,2%), la sepsis persistente en 86 casos (9,9%), la extensión perivalvular en 38 casos (4,4%) y los embolismos en 8 casos (0,9%). Como puede observarse en la figura 9, la razón de indicar el tratamiento quirúrgico fue modificándose a lo largo del tiempo, disminuyendo en los últimos años la insuficiencia cardiaca e incrementándose la disfunción valvular, en cambio, otras indicaciones como la sepsis persistente, la extensión perivalvular y permanecieron estables.

Tabla 26. Evolución de la proporción de pacientes intervenidos quirúrgicamente y momento de su realización

	1984-88	1989-93	1994-98	1999-03	2004-07	Total	p
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N (%)	
Cirugía en ingreso	14 (21,9)	32 (37,2)	62 (38,2)	80 (41,8)	139 (38,9)	327 (37,8)	0,09

Cirugía precoz	3 (4,7)	6 (7)	21 (12,7)	30 (15,5)	41 (11,5)	101 (11,7)	0,100
Cirugía diferida	10 (15,6)	13 (15,1)	15 (9,1)	13 (6,2)	23 (6,4)	74 (8,4)	0,019
No propuesta	3 (4,7)	4 (4,7)	12 (7,3)	16 (8,2)	35 (9,8)	70 (8,1)	0,415

Figura 9. Evolución de las indicaciones de la cirugía



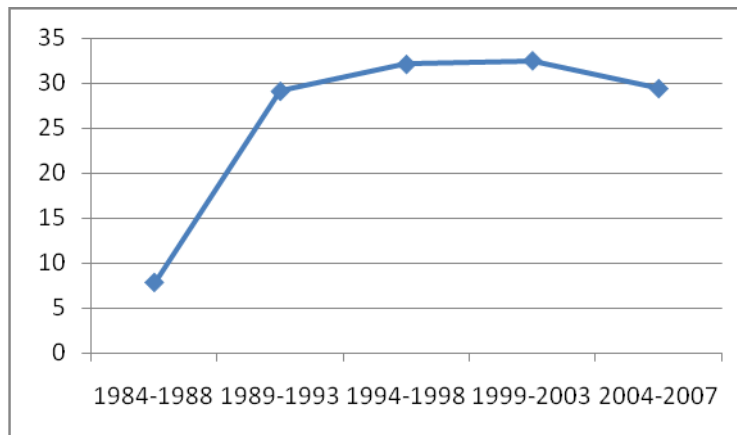
Respecto al tipo de intervención se implantaron 341 prótesis (285 mecánicas y 56 biológicas), mientras que en 5 pacientes se realizaron reparaciones valvulares, (4 mitrales) y en otros 4 pacientes, homoinjertos aórticos,

13. Pronóstico

13.1. Mortalidad intrahospitalaria

Durante la fase aguda fallecieron 215 pacientes (29%). En la figura puede observarse la evolución de la mortalidad a lo largo de los años estudiados, con una tendencia a incrementarse con el paso del tiempo ($p=0,003$,.

Figura 10. Evolución de la mortalidad intrahospitalaria



En la tabla 27 se recogen los resultados de análisis univariante de la relación de las características generales con la mortalidad intrahospitalaria. La edad fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos, así como la adquisición nosocomial y los casos diagnosticados en el período 1996-2006, respecto del 1984-1995. La mortalidad osciló entre los diferentes hospitales participantes aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, salvo en el centro con mayor mortalidad (Hospital B) en el que dicha significación fue marginal. También se observaron diferencias en cuanto a las enfermedades predisponentes, siendo mayor el índice de comorbilidad de Charlson en los pacientes fallecidos, destacando la mayor mortalidad de los pacientes con hepatopatía crónica.

La ausencia de cardiopatía predisponente, la afectación multivalvular y la afectación protésica fueron factores pronósticos desfavorables.

Tabla 27. Análisis univariante de los factores pronósticos relacionados con la mortalidad intrahospitalaria. Características generales y enfermedades concomitantes.

Variable		Curación N=615 N(%)	Fallecido N=251 N(%)	OR	IC95%	p
Edad, años	Mediana(RIC)	51(21)	63(18)			<0,01
Genero	Masculino	421(71,2)	170(28,8)	1,03	0,75-1,41	0,83
	Femenino	194(70,5)	81(29,5)			
Periodo	1984-1995	159(76,4)	49(23,6)	1,43	1,00-2,06	0,05
	1996-2006	456(69,3)	202 (30,7)			
Trasladados	Si	105(69,1)	47(30,9)	1,11	0,76-1,63	0,56
	No	510(71,4)	204(28,6)			
Nosocomial	Si	108 (52,7)	97(47,3)	2,97	2,13-4,10	<0,01
	No					
Hospital A	Si	236(72)	92(28)	0,92	0,68-1,25	0,64
	No	379(70,4)	159(29,6)			
Hospital B	Si	79(63,7)	45(36,3)	1,48	0,99-2,21	0,05
	No	536(72,2)	206(27,8)			
Hospital C	Si	102(67,1)	50(32,9)	1,25	0,85-1,82	0,24
	No	513(71,8)	201(28,2)			
Hospital D	Si	119(72,1)	46(27,9)	0,93	0,64-1,36	0,73
	No	496(70,8)	205(29,2)			
Hospital E	Si	28(90,3)	3(9,7)	0,25	0,07-0,89	0,01
	No	587(70,3)	248 (29,7)			
Hospital F	Si	23(76,7)	7(23,3)	0,73	0,31-1,74	0,49
	No	592(70,8)	244(29,2)			
Hospital G	Si	26(76,5)	8(23,5)	0,74	0,33-1,67	0,31
	No	589(70,8)	243(29,2)			
Indice de Charlson	Mediana (RIC)	0(2)	2(5)			0,<01
Diabetes mellitus	Si	32(71,1)	13(28,9)	0,99	0,51-1,92	0,1
	No	583 (71)	238(29,9)			
Insuficiencia renal crónica	Si	24(56)	11(44)	1,96	0,88-4,39	0,09
	No	601 (72)	240(28)			
Hepatopatía crónica	Si	16(50)	16(50)	2,54	1,25-5,18	0,01
	No	599(72)	235(28)			
UDVP	Si	33(68,8)	15(31,3)	1,12	0,59-2,10	0,72
	No	582(71,1)	236(28,9)			

En relación con los diferentes microorganismos causales se observó una mortalidad mayor en los causados por hongos (75%), seguida de *S. aureus* (49,4%), *S. agalactiae* (45%), bacilos gramnegativos (41,7%) y ECN (38,5%),. En cambio mortalidad en la endocarditis por microorganismos del Grupo HACEK fue del 0%, en SGV del 10,8%, y en *S. bovis* del 14,7%. La etiología desconocida presentó una mortalidad del 21,1%, mientras que en los casos ocasionados por *Enterococcus* sp. fue del 28,6%. La mortalidad ocasionada por *Staphylococcus lugdunensis* fue del 42,9% (3 de 7 casos)

Tabla 28(. Análisis univariante de la relación con la mortalidad de la cardiopatía predisponente y etiología.

Variable		Curación N=615 N(%)	Fallecidos N=251 N(%)	OR	IC95%	p
Afectación aórtica	Si	346(70,3)	146(29,7)	1,08	0,80-1,45	0,61
	No	269(71,9)	105(28,1)			
Afectación mitral	Si	317(69,4)	140(30,6)	1,18	0,88-1,59	0,26
	No	298(72,9)	111(27,1)			
Afectación polivalvular	Si	61(61,6)	38(38,4)	1,62	1,04-2,50	0,03
	No	554(72,2)	213 (27,8)			
Afectación protésica	Si	132(62,6)	79(37,4)	1,68	1,21-2,33	<0,01
	No	483(73,7)	172(26,3)			
Tratamiento anticoagulante	Si	118(65,2)	63(34,8)	1,41	0,99-2,00	0,05
	No	497(73,6)	188(27,4)			
<i>S.aureus</i>	Si	81(50,6)	79(49,4)	3,02	2,12-4,31	<0,01
	No	534 (75,6)	172(24,4)			
SGV	Si	165(89,2)	20(10,8)	0,23	0,14-0,38	<0,01
	No	450(66,1)	204(27,4)			
ECN	Si	75(61,5)	47(38,5)	1,65	1,11-2,47	0,01
	No	540(72,6)	204(27,4)			
<i>Enterococcus</i> sp	Si	70(71,4)	28(28,6)	0,97	0,61-1,55	0,92
	No	545(71,0)	223(29,0)			
<i>S.agalactiae</i>	Si	11(55)	9(45)	2,04	0,83-4,99	0,11
	No	604(71,4)	242(28,6)			
<i>S.bovis</i>	Si	29(85,3)	5(14,7)	0,41	0,15-1,07	0,06
	No	586(70,4)	24,6(29,6)			
Grupo HACEK	Si	12(100)	0(0)	0,70	0,67-0,73	0,03
	No	603(70,6)	251 (29,4)			
Hongos	Si	3(25)	9(75)	7,58	2,03-28,6	<0,01
	No	612 (71,7)	242(28,3)			
Cultivos negativos	Si	75(79)	20(21)	0,62	0,37-1,04	0,07
	No	540(70)	231(30)			

Tabla 29. Análisis univariante de la relación de la mortalidad con las complicaciones y el tratamiento.

Variable		Curación N= 615 N(%)	Fallecidos N=251 N(%)	OR	IC95%	p
Duración síntomas, días	Mediana (RIC)	23(50)	14(15)			<0,01
Insuficiencia cardiaca	Si	178(53,6)	154(46,4)	3,89	2,86-5,30	<0,01
	No	437(81,8)	97(18,2)			
Sepsis grave	Si	35(29,9)	82(70,1)	8,04	5,22-12,3	<0,01
	No	580 (77,4)	169(22,6)			
Insuficiencia renal	Si	137(52,7)	123(47,3)	2,27	1,85-2,77	<0,01
	No	475(79,2)	125(20,8)			
Complicaciones neurológicas	Si	143(58,6)	101(41,4)	2,22	1,62-3,04	<0,01
	No	472(75,9)	150(24,1)			
Complicación perivalvular	Si	59(53,6)	51(46,4)	2,40	1,59-3,61	<0,01
	No	556(73,5)	200(26,5)			
Vegetaciones en ecografía	Si	443(69,8)	192(30,2)	1,26	0,89-1,77	0,18
	No	172(74,5)	59(25,5)			
Vegetaciones >2cm	Si	45(60)	30(40)	1,94	1,18-3,18	0,01
	No	496(74,5)	170(25,5)			
Insuficiencia aórtica severa	Si	140(67,7)	67(32,4)	1,23	0,88-1,83	0,22
	No	475(72,1)	184(27,9)			
Insuficiencia mitral severa	Si	93(64,6)	51(35,4)	1,43	0,98-2,09	0,06
	No	522(72,3)	200(27,7)			
Índice Euroscore	Mediana (RIQ)	8(5)	12(4)			<0,01
Tratamiento	Médico	393(72,9)	146(27,1)	1,27	0,94-1,71	0,11
	Quirúrgico	222(67,7)	105(32,1)			

En relación con las manifestaciones clínicas (Tabla 29), los pacientes con menor duración de los síntomas tuvieron mayor mortalidad, así como los que desarrollaron complicaciones como embolismos (33,9%), insuficiencia cardiaca grave (46,4%), insuficiencia renal aguda (47,3%), manifestaciones neurológicas (41,4%) y sepsis grave (70,1%) siendo las diferencias estadísticamente significativas en todos los casos. Sin embargo no se observaron diferencias significativas en los hallazgos ecocardiográficos analizados.

Con respecto al tratamiento realizado, los pacientes intervenidos quirúrgicamente, tuvieron una mortalidad cruda superior (32,1%, vs 27,1%) aunque estas diferencias no fueron significativas. Los pacientes fallecidos tuvieron un índice de mortalidad operatoria superior medida mediante el índice Euroscore.

En la tabla 30 puede observarse el resultado del análisis multivariante de los factores asociados independientemente con la mortalidad intrahospitalaria, en el total de la cohorte. La presencia de sepsis grave y de insuficiencia cardiaca severa fueron los principales factores pronósticos, además del índice de comorbilidad de Charlson, la afectación protésica y la etiología por *S. aureus*, y el desarrollo de complicaciones como la extensión perivalvular ó manifestaciones neurológicas fueron las variables asociadas de manera independiente con mayor riesgo de muerte. . Por el contrario la etiología por SGV y el tratamiento médico quirúrgico fueron factores protectores.

Tabla 30. Análisis multivariante de los factores pronósticos de la mortalidad intrahospitalaria, en el total de la cohorte (N=866)

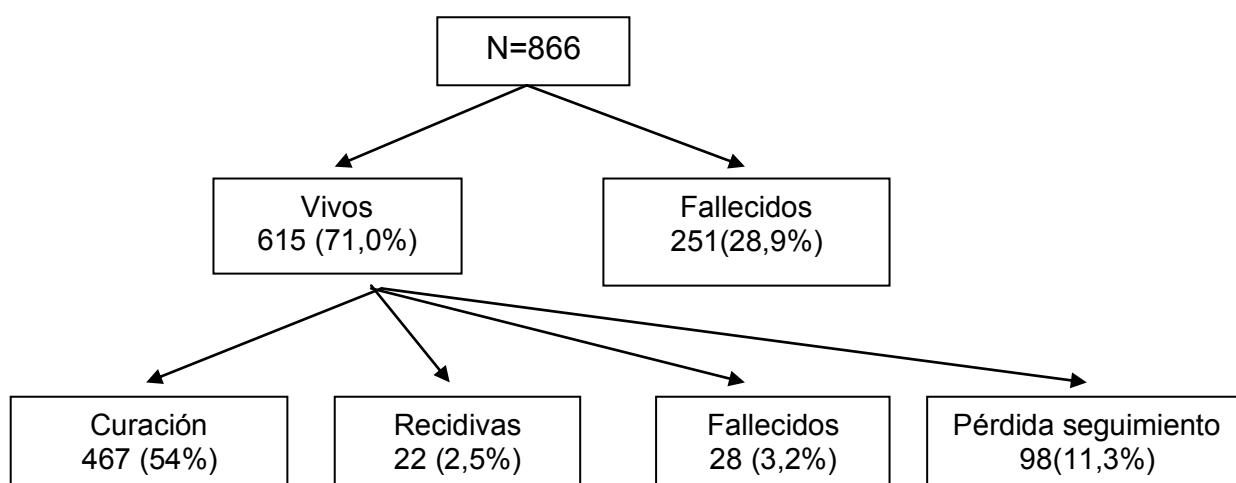
Variable	β	OR	IC95%	p
Etiología fúngica	2,162	8,68	1,91-39,4	0,01
Insuficiencia cardiaca	1,579	4,84	3,13-7,49	<0,01
Sepsis grave	1,300	3,67	2,22-6,05	<0,01
Etiología <i>S aureus</i>	0,924	2,52	1,59-3,99	<0,01
Complicaciones neurológicas	0,664	1,94	1,30-2,88	0,01
Insuficiencia renal aguda	0,554	1,74	1,19-2,54	<0,01
Afectación protésica	0,536	1,72	1,15-2,58	<0,01
Indice de Charlson	0,095	1,10	1,01-1,19	0,02
Edad	0,022	1,02	1,00-1,03	<0,01
Etiología SGV	-0,813	0,44	0,25-0,78	0,01
Tratamiento quirúrgico	-0,626	0,53	0,33-0,85	0,01

No se observaron interacciones entre diferentes variables, como sepsis grave-etiolología por *S aureus*, insuficiencia cardiaca-afectación protésica y cirugía-insuficiencia-cardiaca, etc. La curva ROC del modelo multivariante mostró un valor estadístico de 0,826 (IC95%: 0,80-0,86) y $p < 0,001$

13.2. Supervivencia

Los 615 pacientes que sobrevivieron a la fase aguda, fueron seguidos una mediana de 6 meses, RIC (10), $\text{media} \pm \text{DE}$ $14,3 \pm 23,7$ meses, presentando recidivas en 22 casos (3,5%) y falleciendo 39 casos (6,3%). El seguimiento no pudo realizarse en 97 casos (11,2%). En la tabla 31 se recogen los factores pronósticos asociados con la mortalidad a los 12 meses, siendo similares a los observados en la mortalidad intrahospitalaria. En 25 pacientes se documentaron varios episodios de endocarditis (reinfecciones). En la figura 11 se muestra el pronóstico de los pacientes incluidos en la cohorte completa. En la misma la primera división corresponde al episodio inicial, durante la fase aguda y la segunda al seguimiento, fundamentalmente en los 6-12 meses posteriores.

Figura 11. Evolución de la cohorte



En la tabla 31 se recogen los factores pronósticos asociados con la mortalidad a los 12 meses, siendo similares a los observados en la mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 31. Análisis multivariante de los factores pronósticos de mortalidad a los 12 meses del episodio inicial. (N= 603)

Variable	β	HR	IC95%	p
Endocarditis protésica	0,659	1,93	1,25-2,97	<0,01
Etiología SGV	-0,789	0,45	0,19-1,07	0,07
Etiología S aureus	0,726	2,06	1,30-3,28	<0,01
Extensión perivalvular	0,738	2,09	1,19-3,66	0,01
Insuficiencia cardíaca	1,417	4,12	2,53-6,71	<0,01
Sepsis grave	0,942	2,56	1,61-4,09	<0,01
Tratamiento quirúrgico	-0,843	0,43	0,25-0,72	<0,01

14. Impacto del tratamiento quirúrgico sobre el pronóstico

14.1. Características de los pacientes intervenidos.

En la tabla 32 se recogen las características de los pacientes intervenidos en relación a los que recibieron exclusivamente tratamiento médico. El análisis multivariante permitió identificar las variables independientemente asociadas con el tratamiento quirúrgico, como la presencia de insuficiencia cardíaca moderada o severa, la extensión perivalvular y la presencia de insuficiencia aórtica o mitral de grado moderado o severo. En cambio la presencia de manifestaciones neurológicas se comportó como un factor protector para el tratamiento quirúrgico.

Tabla 32 Modelo multivariante de las variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Extensión perivalvular	2,410	11,52	6,06-21,89	<0,01
Insuficiencia cardiaca grave	1,788	6,06	4,19-8,77	<0,01
Insuficiencia aórtica severa	1,771	5,54	3,60-8,53	<0,01
Endocarditis protésica precoz	1,201	3,10	1,67-5,77	<0,01
Insuficiencia mitral severa	1,163	3,22	2,02-5,13	<0,01
Complicaciones neurológicas	-0,506	0,60	0,39-0,91	0,02

La curva ROC del modelo obtenido obtuvo un valor estadístico de 0,874, (IC 95% 0,85-0,90) p<0,001.

14.2. Cálculo de índice propensivo

Con estas variables se calculó, para cada caso, el índice propensivo o probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico utilizando los coeficientes β de cada variable según la fórmula:

Índice propensivo de cirugía: (2,410 x extensión perivalvular)+ (1,788 x insuficiencia cardiaca) + (1,771 x Insuficiencia aórtica) + (1,134 x protésica precoz) + (1,163 x insuficiencia mitral) + (-0,506 x complicaciones neurológicas).

14.3. Emparejamiento de casos según el índice de propensión de recibir cirugía

Se pudieron emparejar un total de 258 pacientes (126 con tratamiento quirúrgico y 126 con tratamiento médico) de acuerdo con el índice de

propensión calculado. Las características de los casos emparejados se recogen en tabla 32, en la que puede apreciarse que solo existen diferencias estadísticamente significativas en el índice de comorbilidad de Charlson, mayor en los no intervenidos y en la mortalidad intrahospitalaria (31 vs 44,4%) que es la variable a estudiar

Tabla 32. Características de la cohorte completa y de los casos emparejados según el índice propensivo en relación con el tratamiento quirúrgico.

Variables	Cohorte completa			Casos emparejados		
	Intervenidos (n=326)	No intervenidos (n=540)	p	Intervenidos (n=126)	No intervenidos (n=126)	p
Edad, años	54,8 (24)	57,7 (25)	0,40	54,4 (16)	57,2 (17,4)	0,18
Sexo varón	232 (71,2)	359 (66,5)	0,50	88 (69,8)	83 (65,9)	0,50
Periodo 1996-2007	261 (80,1)	397 (73,5)	0,01	97 (76,2)	94 (74,6)	0,77
Traslado otro hospital	83 (25,5)	69 (12,8)	< 0,01	20 (15,9)	18 (14,3)	0,73
Casos definidos	305 (93,6)	476 (88,1)	0,01	114 (90,5)	116 (92,1)	0,65
Nosocomiales	163 (31,6)	102 (18,9)	<0,01	36 (27,8)	38 (30,2)	0,68

Tabla 32 (continuación).

Variables	Cohorte completa			Casos emparejados		
	Intervenidos (n=326)	No intervenidos (n=540)	p	Intervenidos (n=126)	No intervenidos (n=126)	p
Indice de Charlson	1,64 (3)	2,35 (4)	0,01	1,6 (2,1)	2,3 (2,4)	0,01
UDVP	13 (4)	35 (6,5)	0,12	5 (4)	9 (7,1)	0,27
Protésicas	99 (30,4)	112 (20,7)	<0,01	37 (28,7)	38 (29,5)	0,82
Protésicas precoces	53 (16,3)	29 (5,4)	<0,01	18 (14,3)	20 (15,9)	0,73
Estudio ETE	173 (53,1)	224 (41,5)	<0,01	49 (38,9)	38 (30)	0,16

Tabla 32.(continuación)

Variables	Cohorte completa			Casos emparejados		
	Intervenidos (n=326)	No intervenidos (n=540)	p	Intervenidos (n=326)	No intervenidos (n=540)	p
S aureus	51 (15,6)	109 (20,2)	0,09	20 (15,9)	24 (19)	0,51
SGV	58 (17,8)	127 (23,5)	0,05	26 (20,6)	30 (23,8)	0,54
Enterococcus sp	38 (11,7)	60 (11,1)	0,81	14 (11,1)	18 (14)	0,45
ECN	59 (18,1)	63 (11,7)	0,01	21 (16,7)	19 (15,1)	0,73
Insuficiencia cardiaca	229 (70,2)	103 (19,1)	<0,01	65 (50,4)	65 (50,4)	1
Sepsis grave	43 (13,2)	74 (13,7)	0,83	13 (10,3)	13 (10,3)	1
Complicaciones neurológicas	66 (20,2)	178 (33)	<0,01	27 (21,4)	27 (21,4)	1
Extensión perivalvular	93 (28,5)	17 (3,1)	<0,01	12 (9,3)	12 (9,3)	1
Indice Euroscore	9 (6)	10 (5)	0,01	9,4 (3,9)	10,3 (3,6)	0,08
Mortalidad intrahospitalaria	105 (32,2)	146 (27)	0,10	39 (31)	56 (44,4)	0,02

14.4. Análisis de la mortalidad considerando el efecto de la cirugía

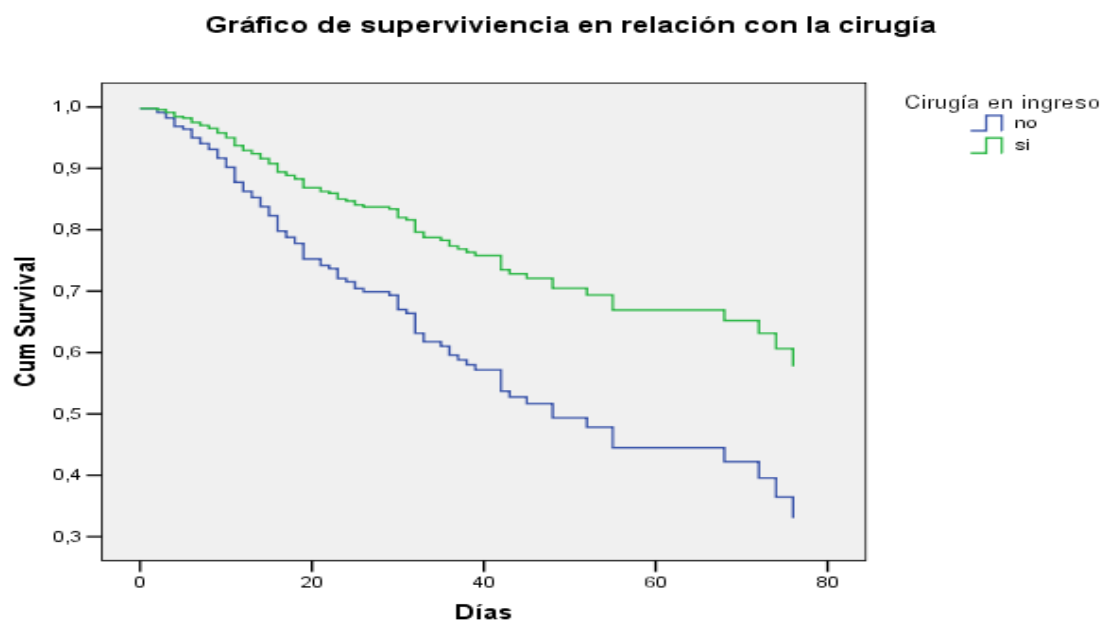
El análisis multivariado de las variables asociadas a la mortalidad, en las cohortes apareadas por el índice de propensión para la cirugía, obtuvo el modelo recogido en la tabla 33, en el que la cirugía se mostró como un factor protector de mortalidad intrahospitalaria, mientras que la presencia de shock séptico e insuficiencia cardíaca se mostraron como factores pronósticos desfavorables. En la figura 11 se recoge la gráfica de supervivencia en relación con el tratamiento quirúrgico, considerando el tiempo de estancia hospitalaria durante la fase aguda.

El análisis de los factores pronósticos relacionados con la mortalidad a los 6 meses del episodio agudo, obtuvo resultados similares, siendo también la cirugía un factor protector (HR: 0,66; IC95%: 0,44-0,99; p=0,046).

Tabla 33. Análisis multivariante de la mortalidad intrahospitalaria de los casos emparejados según el índice de propensión para la cirugía.

Variable	HR	IC95%	p
Cirugía	0,53	0,34-0,82	0,05
Shock séptico	4,01	2,49-6,46	<0,01
Insuficiencia cardíaca	2,47	1,58-3,88	<0,01

Gráfico 12. Supervivencia en relación con el tratamiento quirúrgico en los casos emparejados según el índice propensivo



Discusión

1. Estudio descriptivo.

La endocarditis infecciosa es una entidad cambiante en sus características clínicas y epidemiológicas. En el presente estudio se pone de manifiesto como han ido modificándose sus características a lo largo del tiempo.

Uno de los aspectos más relevantes es el aumento progresivo de la edad de los pacientes, acorde con lo observado en otros trabajos recientes en los que la población con edad superior a 65 años supone más de un tercio de los casos^{10, 132}. Este dato determina posiblemente otros hallazgos como la mayor comorbilidad, el cambio de las cardiopatías predisponentes y de algunos agentes etiológicos, así como una mayor mortalidad, como ha sido señalado por otros autores¹⁸⁶. El predominio de lesiones valvulares degenerativas, el incremento de pacientes con dispositivos protésicos intracardiacos, junto con una mayor incidencia de bacteriemias de diferentes orígenes¹⁸⁷ justifican posiblemente el incremento de casos en esta población.

Otro dato importante es el incremento de la comorbilidad, debido a la mayor supervivencia de pacientes con enfermedades crónicas, que requieren con frecuencia procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos^{188,189}, destacando en este sentido el incremento de casos de endocarditis en pacientes con diabetes mellitus y hepatopatía crónica que, en experiencia de algunos autores, se relaciona con mayor gravedad y mortalidad¹⁹⁰⁻¹⁹².

Por otra parte hemos comprobado un importante descenso de casos en UDVP que ya venía observándose en nuestra región desde principios de los años 90, debido fundamentalmente al cambio en la vía de administración de la

heroína, disminuyendo la administración por vía intravenosa y aumentando la vía respiratoria¹⁹³, y a los programas de administración de metadona. Aunque en nuestro estudio solo hemos considerado los casos de endocarditis izquierda, parece que esta tendencia es general para todos los tipos de endocarditis en esta población. En una serie multicéntrica reciente, los pacientes UDVP constituyeron el 10% de todas las endocarditis, con una proporción muy diferente en función del área geográfica estudiada⁴⁸. En contraste con nuestros datos, otros estudios, realizados en países como Estados Unidos y Finlandia, vienen observando un incremento de casos, relacionados con el mayor uso de metenfetamina, que favorecería tanto el vasoespasmó como la lesión miocárdica, y un nuevo incremento del consumo de heroína por vía intravenosa.^{130,194,195} Estos datos demuestran que existe un importante factor temporal y geográfico en la incidencia de la endocarditis en UDVP, posiblemente relacionados con las diferentes formas de administración de la droga.

En relación con la cardiopatía predisponente hemos comprobado un descenso progresivo en la cardiopatía reumática, probablemente como consecuencia de una mejor prevención de la misma a lo largo de los últimos años, al igual que lo observado en otras series de países desarrollados^{10,196}, así como un incremento de lesiones degenerativas, propias de pacientes ancianos^{23,197}. En cambio el número de casos relacionados con válvulas protésicas se ha mantenido estable, a pesar de que constituye una población creciente, considerada de alto riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, quizás debido a una prevención más eficaz.

S. aureus, SGV, ECN y *Enterococcus sp* constituyen los principales agentes etiologicos. *S. aureus* ha ocasionado el mayor número de casos, aunque con escasa diferencia respecto a SGV. En un estudio multicéntrico reciente⁴⁸, *S. aureus* fue la principal etiología, si bien con diferencias geográficas importantes entre los centros participantes, de manera que en países con mayor nivel de asistencia sanitaria el número de casos por *S. aureus* fue mayor, incluidos los ocasionados por SAMR^{14,48}, lo que refleja probablemente la importancia de las diferencias asistenciales, con mayor uso de dispositivos vasculares, para hemodiálisis y administración de fármacos intravenosos⁴³. En nuestro caso, el número de episodios debidos a SAMR es escaso, aunque la mayoría se han diagnosticado en los últimos años. A pesar de ello, cuando se han analizado los datos de diferentes series basadas en estudios poblacionales, los SGV continúan siendo los microorganismos causales más frecuentes¹⁹⁶.

Otro dato destacable es el aumento de casos causados por *S. bovis* y *Enterococcus sp.*, en relación muy probablemente con la mayor edad de los pacientes y la coexistencia de enfermedades subyacentes. En diferentes series publicadas en los últimos años *S. bovis* constituye entre el 2 y 6% de los casos⁴⁸; sin embargo, en un estudio multicéntrico se observó un incremento del 100% durante la última década⁴⁵ mientras que, en algunas zonas rurales de Francia⁴⁶ y España¹⁹⁸, *S. bovis* constituye el principal microorganismo causante de endocarditis, en relación no solo con enfermedades del colon ó del hígado sino también posiblemente con factores alimenticios. En el caso de *Enterococcus sp.* nuestros resultados son acordes con lo observado en otras series, afectando predominantemente a pacientes de edad avanzada¹⁹⁹⁻²⁰¹.

También se observa un descenso de casos ocasionados por *Brucella sp.* como resultado del mejor control de la enfermedad, siendo hoy día una etiología poco relevante con algunos casos existentes en países en desarrollo⁵⁰. Igualmente ocurre con *C. burnetii*, quizás debido a un mejor conocimiento de la fiebre Q y del tratamiento de las formas agudas en pacientes con predisposición a padecer endocarditis. En algunas series recientes apenas se menciona este microorganismo^{9, 10, 49}. Otras etiologías como las bacterias del grupo HACEK y los hongos se han mantenido estables, con un número pequeño de casos.

El número de casos con hemocultivos negativos se ha mantenido también estable, en una proporción similar a la observado por otros autores^{7,49,50}; aunque posiblemente un número importante de casos fueron debidos al tratamiento antimicrobiano previo, en el resto apenas se encontraron otras etiologías, solo hubo 2 casos ocasionados por *Bartonella sp*, en contra a lo observado en otros países, donde constituye una de las principales causas de endocarditis con cultivo negativo junto con *C. burnetii*⁶⁰. No obstante, este dato puede estar determinado por la escasa utilización en nuestro medio de técnicas diagnósticas específicas y más complejas como la PCR.

También se ha observado que los signos clínicos clásicos, como las lesiones cutáneo-mucosas y la esplenomegalia, son infrecuentes, debido probablemente a una mayor etiología estafilocócica y posiblemente con una presentación más atípica, en pacientes críticos, hospitalizados o quizás también a una menor pericia clínica²⁰². En una numerosa serie internacional de casos recogidos en los últimos años, los nódulos de Osler o manchas de Janeway se observaron en el 3 y 5% de los pacientes, respectivamente⁴⁹.

En relación con las complicaciones, se ha observado un incremento de casos con sepsis grave, insuficiencia renal y extensión perivalvular, junto con una tendencia a disminuir los embolismos y la insuficiencia cardiaca grave. En cambio tiende a mantenerse estable la proporción de pacientes con manifestaciones neurológicas, al igual que se describe en la serie de Heiro et al¹³⁰. Muchos de estos datos son compatibles con el aumento de casos ocasionados por microorganismos más virulentos como *S. aureus*, el principal microorganismo causante de la mayoría de estas complicaciones²⁰³. El incremento de complicaciones perivalvulares como abscesos y fístulas, también puede estar justificado por el mayor número de ETE realizadas y de casos intervenidos quirúrgicamente en los últimos años. Así mismo es posible que la menor proporción de pacientes que sufren embolismos y/o insuficiencia cardiaca sea debido a un inicio del tratamiento antibiótico y de la cirugía más precoz, lo que evitaría el deterioro de la función valvular. En un estudio realizado hace 30 años, el 78% de los pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca, se intervinieron el 40% y la mortalidad fue del 30%²⁰⁴, mientras que en una serie más reciente, presentaron dicha complicación el 42%, siendo intervenidos precozmente el 46% y la mortalidad fue del 10%²⁰⁵.

Factores pronósticos

La mortalidad de la endocarditis infecciosa izquierda continua siendo elevada; aunque en algunas series recientes se han comunicado cifras inferiores al 20%^{9,48}, habitualmente oscila entre el 20 y 30%^{7,10,50,196}, siendo aun mayor en determinados grupos de pacientes como en las protésicas precoces causadas por *S. aureus*, donde puede ser cercana al 50%³⁰. La mortalidad cruda de nuestra serie ha sido del 29,5%, una cifra intermedia en

relación a lo publicado, teniendo en cuenta las características de nuestros pacientes, con un número importante de complicaciones y el periodo prolongado de estudio. Así mismo hemos observado un incremento no significativo de la mortalidad hospitalaria a lo largo de los años, probablemente en relación con el número importante de casos causados por microorganismos más virulentos como *S. aureus* y mayor número de pacientes con comorbilidades, en algunos de los cuales, a pesar de ser necesario el tratamiento quirúrgico, no es posible llevarlo a cabo por la situación crítica de los pacientes.

Muchos estudios anteriores sobre el pronóstico de la endocarditis no han recogido todos los posibles factores pronósticos, han incluido grupos heterogéneos de pacientes con diferente pronóstico y comportamiento clínico (por ejemplo endocarditis derechas e izquierdas) o tratados en un solo centro. En cambio han sido escasos los trabajos publicados de cohortes multicéntricas, que incluyan un número elevado de casos y que utilicen análisis multivariante de los factores pronósticos para controlar los sesgos de confusión. Uno de estos estudios incluyó solo a pacientes admitidos en cuidados intensivos¹³⁷ y otro exclusivamente a pacientes con endocarditis protésicas¹³⁹. Nuestro estudio incluye tanto casos atendidos en centros de referencia como en hospitales más pequeños, y ha incluido la mayoría de las variables pronósticas analizadas en estudios previos, relacionadas tanto con las características de los pacientes y su etiología como del desarrollo de diferentes complicaciones. Por ello consideramos que aporta una visión más global de variables pronósticas, que pueden identificarse en las primeras 48-72 horas iniciales del ingreso, una vez que se dispone de los resultados de hemocultivos, estudio ecocardiográfico

inicial u otras pruebas complementarias. Ello permite a la cabecera del paciente, seleccionar aquellos casos que requieran un manejo más agresivo, como ingreso en unidades de vigilancia intensiva, realización de ETE y/o cirugía precoz.

Nuestro resultados incluyen diferentes factores pronósticos dependientes del paciente (edad, comorbilidad) tipo de válvula afecta (protésica) del microorganismo (etiología por *S aureus* y SGV) , presencia de complicaciones (insuficiencia cardiaca grave, sepsis grave y manifestaciones neurológicas) y el tratamiento quirúrgico

El índice de comorbilidad de Charlson, en nuestro caso ajustado por edad, superior a 2 ha sido observado como un factor pronóstico independiente en anteriores estudios. En nuestro caso utilizamos este índice ajustado a la edad que constituye otro factor pronóstico decisivo. Muchos de nuestros pacientes padecían múltiples enfermedades, especialmente diabetes mellitus, aunque en nuestro caso dicha enfermedad no constituyó un factor pronóstico independiente, como en otros estudios¹⁹⁰. En cambio observamos una mayor mortalidad en los pacientes con hepatopatía crónica, cercana al 50%, al igual que en otras series españolas¹⁹²⁻¹⁹³.

Las endocarditis protésicas, especialmente las precoces y las causadas por *S. aureus* tienen generalmente peor pronóstico que las nativas. La mortalidad cruda en nuestra serie, en estos casos, es casi 3 veces superior, corroborando los resultados de estudios previos^{27,28}.

La etiología por *S. aureus* se asoció con peor pronóstico, en cambio cuando la etiología fue SGV la mortalidad fue inferior. En este sentido nuestros resultados confirman los datos obtenidos en otro estudio multicéntrico reciente,

en el que la mortalidad de los casos ocasionados por *S. aureus* fue del doble respecto a otros microorganismos¹⁴. Dicha mortalidad se justifica por el mayor número de complicaciones que suele ocasionar este microorganismo, tales como shock séptico o lesiones neurológicas²⁰², que a su vez constituyen otros factores de evolución desfavorable y demuestran la importancia de este microorganismo en el pronóstico de los pacientes. Dado que no es un factor modificable, la única actuación posible es la prevención, especialmente de los casos relacionados con el uso de catéteres intravasculares, así como el manejo adecuado, diagnóstico y terapéutico de la bacteriemia.

Uno de los factores pronósticos más importantes, observado también en anteriores estudios, ha sido la insuficiencia cardíaca^{135, 138, 204,205}. Sin embargo en contraste con lo observado por Chu et al¹³⁸, no encontramos que la insuficiencia cardíaca inicial, observada al ingreso, se asociara con peor pronóstico. Una posible explicación podría ser que dicha insuficiencia cardíaca, fuera en parte debida a causas tratables tales como arritmias, sobrecarga líquida, etc., que pudiera ser corregida con tratamiento médico. En cambio el desarrollo de insuficiencia cardíaca de grado moderado o grave durante la evolución sí se relacionó con un aumento de la mortalidad, posiblemente porque en estos casos dicha complicación es debida fundamentalmente a la aparición de disfunción valvular que solo puede corregirse con el tratamiento quirúrgico.

Las complicaciones neurológicas son frecuentes y empeoran el pronóstico. De manera similar a lo observado por otros autores, hemos observado que alrededor de una cuarto de nuestros pacientes desarrollaron estas complicaciones^{103,104}, aunque en nuestro caso solo consideramos como

tales aquellas que fueron clínicamente relevantes y no las observadas solo en pruebas de imagen, sin manifestaciones clínicas, lo que significa que la frecuencia de esta complicación puede ser mayor, dependiendo de la sensibilidad de la técnica diagnóstica utilizada¹⁰⁷. Dichos embolismos son más frecuentes en la primera semana de evolución a pesar del tratamiento antimicrobiano adecuado y se asocian con peor pronóstico, especialmente cuando afectan al sistema nervioso. Aunque el tratamiento anticoagulante no se asoció con mayor riesgo de complicaciones neurológicas por sí mismo, en el análisis univariante supuso mayor riesgo de hemorragias en sistema nervioso cuando la etiología fue *S aureus*. Este dato ya apuntado por Tornos et al²⁰⁶, es hoy objeto de debate, sin que hasta el momento se haya resuelto cual es la actitud más apropiada, especialmente en válvulas protésicas, si mantener dicho tratamiento o suspenderlo, con el consiguiente riesgo de trombosis protésica. Nuestros datos aconsejarían la retirada de la anticoagulación cuando la etiología sea *S aureus*.

Otra de las variables asociadas de manera independiente con la mortalidad intrahospitalaria fue la sepsis grave, aunque ocurrió solo en el 10% de nuestros pacientes. Este dato solo ha sido previamente observado en una serie de pacientes con endocarditis ingresados en unidades de cuidados intensivos¹³⁷, posiblemente por su menor frecuencia y menor impacto en series con un número reducido de casos. Con independencia de su causa, el shock séptico se asocia con una mortalidad de alrededor del 50% de los casos²⁰⁷. Consideramos de gran importancia identificar a estos pacientes en el contexto de la endocarditis, dado que constituyen un subgrupo de alto riesgo que puede beneficiarse de un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo dirigido²⁰⁸.

Otra variable relacionada con mayor mortalidad es la presencia de vegetaciones en la ecocardiografía, aunque en un estudio se observó que solo los pacientes con vegetaciones de gran tamaño, tuvieron un pronóstico desfavorable⁹⁴. En nuestro estudio observamos que el tamaño superior a 20 mm se asoció con peor pronóstico en el análisis univariante, posiblemente debido a que en muchos pacientes no se midió el tamaño de las vegetaciones, con lo que no alcanzó poder estadístico; sin embargo también es posible que pueda existir una colinealidad entre esta variable y la ocurrencia de embolismos, puesto que los pacientes con vegetaciones mayores tienen mayor probabilidad de padecer embolismos que afectan fundamentalmente el sistema nervioso, circunstancia que por sí misma ya supone un peor pronóstico.

La extensión de la infección más allá de la propia válvula, con formación de abscesos y fístulas, ha sido considerada tradicionalmente un factor de mal pronóstico^{48,141}, aunque en otras series no ha sido así^{100,101}. Al igual que en otro estudio reciente⁴⁸, hemos observado que dicha complicación se asocia con una mortalidad muy elevada, que puede ser debida en parte a la complejidad de las técnicas quirúrgicas utilizadas en su tratamiento. Dada la elevada mortalidad de esta complicación y la necesidad de tratamiento quirúrgico es necesario diagnosticar precozmente a estos pacientes, especialmente cuando existan factores de riesgo como endocarditis protésicas y afectación aórtica¹⁰⁰.

Impacto del tratamiento quirúrgico

En nuestra serie se observa un incremento paulatino de los casos intervenidos, que llega a ser en los últimos años cercano al 40%, cifra similar a los observado en otras series publicadas en los últimos años^{48,161} aunque en

algunos estudios llega a ser incluso superior²⁰⁵, lo que indica en general, una tendencia a intervenir quirúrgicamente a un mayor número de pacientes.

Otro dato relevante es que con el paso de los años los pacientes son intervenidos preferentemente en la fase aguda y no de forma diferida, con posterioridad al ingreso inicial. Posiblemente no solo en aquellos casos que exista insuficiencia cardíaca o complicaciones perivalvulares, sino también cuando existe disfunción valvular significativa. El momento más adecuado para llevar a cabo el tratamiento quirúrgico en pacientes con endocarditis es difícil de establecer en algunos casos^{152,209}, especialmente cuando se plantea muy precozmente, dentro de las primeras dos semanas, en ausencia de complicaciones hemodinámicas o extensión de la infección más allá de las válvulas. La intervención precoz podría evitar la progresión de la lesión valvular y un mejor control de la infección, aunque por otro lado, la mortalidad operatoria podría ser mayor y el riesgo de recidivas superior.

En nuestro estudio el tratamiento quirúrgico ha sido un factor pronóstico protector de la mortalidad intrahospitalaria, circunstancia que solo ha sido observada en dos estudios similares^{48,157}. Este dato está en gran parte determinado en nuestra serie, con el elevado número de casos complicados con insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción valvular. Sin embargo, este resultado ha de interpretarse con precaución, puesto que se trata de un estudio observacional, en el que es posible que no pueda apreciarse el efecto de la cirugía en aquellos pacientes en los que a pesar de estar indicada no se llevó a cabo la intervención por su situación crítica.

El papel exacto del tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa es controvertido y difícil de precisar en algunos casos, dado que la evidencia

disponible parte de estudios observacionales, no existiendo hasta el momento ensayos clínicos, debido a las dificultades metodológicas y éticas para llevarlos a cabo. Como se comentó en la Introducción, el control del sesgo de confusión se ha venido realizando mediante análisis multivariantes; sin embargo, aún así se puede dudar de que estos análisis sean capaces de controlar adecuadamente el impacto de las variables pronósticas asociadas a la necesidad de cirugía. Por ello en los últimos años se han utilizado nuevos métodos estadísticos aplicables a estudios observacionales, con objeto de disminuir los posibles sesgos, siendo el análisis propensivo el más utilizado^{154-156,210}, aunque con diferentes resultados, posiblemente debido a diferencias metodológicas y de la población estudiada¹⁶¹. Por otra parte estos estudios también tienen limitaciones; así, el emparejamiento de casos solo es posible realizarlo en parte de la población estudiada, con lo que podrían perderse datos importantes. En nuestro caso, hemos podido emparejar alrededor del 30% de la cohorte, cifra similar a la de otros estudios¹⁶¹. Los pacientes así incluidos en este análisis reflejan probablemente mejor la práctica clínica cotidiana que los que forman parte de ensayos clínicos, que suelen incluir una población muy seleccionada. También es posible que existan sesgos ocultos, no detectados que pudieran modificar los resultados, aunque en nuestro caso hemos considerado un número elevado de variables seleccionadas en función de lo publicado anteriormente y de la experiencia clínica.

El análisis propensivo ha permitido “transformar” nuestro estudio observacional en un estudio cuasi-experimental permitiendo un mejor control de los posibles sesgos. Esto nos ha permitido comparar la mortalidad en

pacientes intervenidos y no intervenidos emparejados por su similitud de probabilidad de recibir un tratamiento quirúrgico.

Nuestra cohorte tiene como ventajas respecto a las publicadas el ser una de las más numerosas, con lo que ha permitido un emparejamiento de casos también mayor. Aunque abarca un periodo largo de tiempo, la mayoría de los casos se recogieron prospectivamente en los últimos años y en varios centros, tanto hospitales grandes como medianos, por lo que la población estudiada probablemente es más representativa que la de otros estudios, que solo recogieron casos de un centro^{159,160}, o de pacientes ingresados en cuidados intensivos¹³⁷.

No hemos podido realizar un emparejamiento considerando el tiempo en el que se realiza la cirugía (considerado desde el ingreso hasta la fecha en que se lleva a cabo la intervención), como recomiendan algunos autores¹⁶⁰, con lo que pudiera existir un posible sesgo de supervivencia no controlado. Algunos autores consideran que el análisis debería realizarse de manera separada en válvulas nativas¹⁵⁸ y protésicas³⁰ de forma separada aunque no existe unanimidad al respecto.

A pesar de estas posible limitaciones, nuestro estudio coincide con otros en los que la cirugía realizada en la durante la fase aguda de hospitalización se asoció de forma significativa e independiente de otros factores con una menor mortalidad^{157,158,159,203}. Algunos autores han considerado solo la mortalidad durante la fase inicial de hospitalización^{137,158,203}, mientras que otros han considerado la mortalidad a 6 meses^{157,160} o más de un año¹⁵⁹, aduciendo en algunos casos que el efecto protector de la cirugía solo sería evidente a largo plazo¹⁶⁰. En nuestro caso hemos observado un pronóstico favorable, tanto a

corto plazo como a 6 meses del episodio inicial. Al igual que en el trabajo de Askoy et al¹⁶⁰, la curva de supervivencia muestra que el efecto beneficioso de la cirugía se obtiene desde los primeros días, estabilizándose a partir de los meses posteriores. Estos resultados, considerando el hecho de que la cirugía se haya realizado en nuestros pacientes siguiendo las indicaciones de sus médicos, reflejarían que las indicaciones clínicas existentes para la realización de la cirugía son útiles en el manejo de los pacientes.

A la vista de nuestros resultados y de los estudios más recientes parece que el papel del tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa es cada vez más relevante, siendo decisivo cuando existen complicaciones hemodinámicas y/o sépticas; sin embargo es preciso conocer mejor su papel en otras situaciones como la prevención de embolismos o en pacientes estables con alto riesgo de sufrir complicaciones. Además es necesario determinar cuándo es el momento más apropiado para llevar a cabo la intervención, aunque la tendencia actual es a realizarla “precozmente”, es fundamental precisar este término y conocer qué tipo de pacientes pueden beneficiarse de esta actuación.

La endocarditis infecciosa continúa siendo una enfermedad con un pronóstico grave que es preciso mejorar. A la vista de nuestros resultados existen muchos factores pronósticos que no podemos modificar por lo que la prevención y el diagnóstico precoz de la enfermedad en la medida de lo posible, continúan siendo decisivos. Los pacientes con riesgo de evolución desfavorable deben ser tratados en centros con capacidad diagnóstica y terapéutica adecuados, con un abordaje multidisciplinar y coordinado. En estos casos es decisivo tanto la detección y manejo precoz de las complicaciones

como valorar la necesidad de tratamiento quirúrgico. Por ello es de esperar que cada caso de endocarditis infecciosa continúe siendo un reto para el médico en los próximos años.

Conclusiones

1. Hemos observado cambios importantes en las características clínico-epidemiológicas a lo largo del periodo de estudio entre los que destaca el aumento progresivo de la edad de los pacientes, lo que a su vez condiciona otros cambios como el incremento de la comorbilidad, de las valvulopatías degenerativas y de algunos agentes etiológicos como enterococos y *Streptococcus bovis*.
2. Se comprueba un descenso importante del número de casos relacionados con el consumo de drogas por vía parenteral, en la última década.
3. Un número importante de casos son adquiridos durante la atención sanitaria, especialmente en relación con procedimientos intravasculares. Circunstancia que puede ser prevenible con el manejo adecuado de estos procedimientos y de la bacteriemia que puedan ocasionar.
4. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo *viridans* constituyen los principales agentes etiológicos. Aunque la incidencia es aun baja, se aprecia en los últimos años un incremento de casos ocasionados por cepas de *S. aureus* resistentes a metilicina.
5. Existe un descenso de casos debidos a agentes productores de zoonosis, como *Brucella sp* y *Coxiella burnetii*, siendo excepcionales el diagnóstico de otros agentes como *Bartonella sp*.
6. La mortalidad en nuestro estudio es elevada en relación a las últimas series publicadas, con una tendencia a incrementarse a lo largo de los últimos años.

7. Los factores pronósticos observados indican que la mortalidad viene determinada por múltiples factores, tanto del paciente (edad, comorbilidad) como del agente etiológico (*S. aureus*), así como del desarrollo de diferentes complicaciones hemodinámicas y sépticas.
8. Dichos factores pueden conocerse en las primeras 48-72 horas de ingreso, a la cabecera del paciente, siendo de ayuda para seleccionar aquellos que pueden beneficiarse de un manejo más agresivo.
9. La cirugía es el único factor pronóstico modificable, que tiene un efecto protector, con independencia del resto de las variables.
10. Una vez controlados los posibles sesgos de selección, se comprueba que el tratamiento quirúrgico realizado durante la fase activa de la enfermedad disminuye la mortalidad de los pacientes, tanto en esta fase como en los meses posteriores.
11. Es necesario valorar en cada caso de la endocarditis izquierda la necesidad de tratamiento quirúrgico y llevarlo a cabo durante la fase inicial, siempre la situación del paciente lo permita.
12. Otro aspecto fundamental para mejorar el pronóstico es el diagnóstico precoz y manejo adecuado de algunas complicaciones como la sepsis grave, las complicaciones neurológicas o la extensión perivalvular de la infección.

Referencias bibliográficas

1. Osler W. Gulstonian lectures I. *Lancet* 1.885, 7 marzo: 415-418.
2. Millar BC, Moore JE, Emerging issues in infective endocarditis. *Emerging Infect Dis*, 2004; 10: 1110-1116
3. Contrepois A. Towards a history of infective endocarditis. *Medical History*, 1996; 40: 25-54.
4. Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans WE. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 5-12.
5. Strahilevitz J, Zeller Mayer O, Vangel MG, Yonath H, Feinberg MS, Rubinstein E. Case clustering in infective endocarditis the role of availability bias. *Clin Microbiol Dis* 2005; 11: 955-957.
6. Moreillon P, Que YA. Infectious endocarditis. *Lancet*, 2004; 363: 139-149.
7. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, Moreno MM, García-Fernández MA. Infective endocarditis-A prospective study at the end of the twentieth century. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 298-307.
8. Fonager K, Lindberg J, Thulstrup AM, Pedersen L, Schonheyder H, Sorensen H, Incidence and short-term prognosis of infective endocarditis in Denmark, 1980-1997. *Scand J Infect Dis*; 2003; 35: 27-30.
9. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of 1-year survey in France. *JAMA*. 2002; 288: 75-81.
10. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County. Minnesota. *JAMA* 2005. 293:3022-3028.

11. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened?. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 843-850
12. Gilleece A., Fenelon L. Nosocomial infective endocarditis. *J Hosp. Infect* 2000; 46: 83-88.
13. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena, Moya JL, Moreno S. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital. Increasing trend in native valve cases. *Chest* 2005; 128: 772-779.
14. Fowler VG, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis. A consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293: 3012-3021.
15. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1287-1289.
16. Benito N, Miró JM, Lazzari E, Cabell CH, Del Río A, Altclas J et al. Health care-associated native valve endocarditis: Importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; 150: 586-594.
17. Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Alloca G, Montanaro D, Livi U, Fioretti PM. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 2007; 28: 2307-2312.
18. Kuo CB, Lin JC, Peng MY, Wang NC, Chang FY. Endocarditis: impact of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hamodialysis patients and community acquired infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 317-324.

19. McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1008-1014.
20. Spies C, Madison JR, Schatz. Infective endocarditis in patients with end-stage renal disease. Clinical presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 71-75.
21. Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB, Gardin JM, Saravolatz LD. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2081-2806.
22. Moreillon P, Que Y, Bayer A. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 297-318
23. Lung B, Baron G, Butchart E, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, , Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart diseases in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1231-1243.
24. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1151-1158.
25. Karchmer A, Longworth D. Infections of intracardiac devices. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 477-505.
26. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001; 85: 590-593.
27. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM. Early onset prosthetic valve endocarditis: The Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1388-1392.

28. López J, Revila A, Vilacosta I, Villacorta, González-Juanatey, Gómez I, Rollán MJ, San Román JA- Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007; 28, 760-765.
29. Habib G, Tribouilloy, Thuny F, Giorgi R, Brahima, M Amazouz et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005; 91: 954-959.
30. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Oalison, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; 297: 1354-1361.
31. El-Ahdab F, Benjamin DK, Wang A et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2005; 118: 225-229.
32. Lalani T, Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P et als. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative *staphylococci*: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006; 25:365-368.
33. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1174-1178.
34. Uslan D, Sohail M, Sauver J, Friedman P, Hayes D, Stoner S, Wilson W, Steckelberg J, Baddour L. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection. A population based study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 669-675.

35. Duval X, Selton-Suty C, Alla F et al. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 68-74.
36. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson W, Steckelberg JM, Jenkins SM, Baddour L. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 46-53.
37. Uslan D, Baddour L. Cardiac device infections: getting to the heart of the matter. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 345-348.
38. Chamis AL, Peterson G, Cabell C, Corey G, Sorrentino R, Greenfield R, Ryan T, Reller LB, Fowler V. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2001; 104: 1029-1033.
39. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquié C, Kouakam C, Kacet S, Courcol R. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart* 2004; 90: 882-886.
40. Massoure PL, Reuter S, Lafitte S, Laborderie J, Bordachard P, Clementy J, Roudachard P. Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases. *PACE* 2007; 30: 12-17.
41. Sohail M, Uslan D, Khan A, Friedman PA, Hayes DL, Wilson W, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1851-1859.

42. Del Río A, Anguera I, Miró JM, Mont L, Fowler V, Azqueta M, Mestres C. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis. The impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003; 124: 1451-1459.
43. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, Woods CW, Reller LB, Ryan T, Fowler V. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 90-94.
44. Barrau K, Boulamery A, Imbert G, Casalta JP, Habib G, Messana T, Bonnet JL, Rubistein E, Raoult D. Causative organisms of infective endocarditis according to host status. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 302-308.
45. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suy C, Duchene F, Olaison L, et al. Emergence of endocarditis due to group D *streptococci*: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 12-16.
46. Giannitsioti E, Chirouze C, Bouvet A, Beguinot I, Delahaye F, Mainardi JL, Celard M, Mihaila-Amrouche L, Moing VL, Hoen B. Characteristic and regional variations of group D streptococcal endocarditis in France. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 770-776.
47. JL de Haro, JM Lomas, A Plata, J Ruiz, J Gálvez, J de la Torre, C Hidalgo-Tenorio, JM Reguera, M Márquez, F Martínez-Marcos, A de Alarcón. Endocarditis en válvulas nativas izquierdas: una entidad en alza. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2008; 26: 263-268

48. Murdoch DR, Corey CR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS et al. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century. *Arch Intern Med* 2009; 169: 463-473.
49. Nakatami S, Mitsutake K, Hozumi T, Yoshikawa J, Akiyama M, Yoshida K. Current characteristics of infective endocarditis in Japan. An analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J* 2003; 67: 901-905.
50. Ferreiros E, Nacinovich F, Casabe H, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, Arazi Hernan C, Kazelian L, Varini S. Epidemiologic, clinical and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: A national survey. The endocarditis Infecciosa en la República Argentina-2 (EIRA-2) Study. *Am Heart J* 2006; 151: 545-552.
51. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Intern J Infect Dis* 2007; 11: 430-433.
52. Garg N, Kandpal B, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel P, Sinha N. Characteristic of infective endocarditis in developing country-clinical profile and outcome in 192 indian patients, 1992-2001. *International J Cardiol* 2005;98: 253-260.
53. Albrich WC, Kraft C, Fisk T, Albrecht H. A mechanic with a bad valve: blood-culture negative endocarditis. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 777-84.
54. Barbari EF, Cockerill Steckelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganism. *Mayo Clin Proc* 1997;72: 532-542.
55. Wermer M, Anderson R, Olaison L, Hogevik H. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 263-273.

56. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rouverey et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 5238-5242
57. Houpijian P, Raoult D. Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 377-392.
58. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis over 25 years. *Heart* 2003; 89: 258-262.
59. Reguera JM, Alarcón A, Miralles F, Pachón J, Juárez C, Colmenero JD. Brucella endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur Microbiol Infect Dis* 2003; 22; 647-650.
60. Houpijian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 162-173
61. Siegman-Ingra Y, Kaufman O, Keysary A, Rzotkiewicz S, Shalit I. Q Fever endocarditis in Israel and a worldwide review. *Scand J Infect Dis* 1997; 29; 41-49
62. Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, Mainardi JL, Marrie TJ, Bruneel F et al. Epidemiological and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis. A study of 48 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 245-251.
63. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash et al. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 226-230.

- 64.Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, *Bartonella* infection, and blood culture-positive endocarditis. Clin Infect Dis 2001; 33: 1309-1316.
- 65.Ellis ME, Al-Abdey H, Sandridge A, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. Clin Infect Dis 2001; 32: 50-62.
- 66.Durack DT, Lukes AS, Brighth DK et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 1.994, 96: 200-209.
- 67.Lamas C, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: análisis of 118 pathologically proven cases. Clin Infect Dis 1.997; 25: 713-719.
- 68.Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modification of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2.000; 30: 633-638.
- 69.Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke endocarditis service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. Am J Med 1996; 100: 629-633.
- 70.Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. Heart 2004; 90: 611-613.
- 71.Sachdev M, Peterson GE, Jollis J.Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. Infect Dis Clin N Am 2002; 16: 319-337.
- 72.Evangelista A, González-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. Heart. 2004; 90:614-617.

- 73.Vieira MLC, Grimberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 1020-1024.
- 74.Kuruppu JC, Cornetti M, Mackowiac P et al. Overuse of transtoracic echocardiography in the diagnosis of native valve endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1715-1720.
- 75.Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon et al. The task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment od infective endocarditis. *Eur Heart J* 2009; 19: 2369-2413.
- 76.Baddour LM, Wilson W, Bayer A, Fowler V, Bolger A, Levinson M et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial theraphy and management of complications. AHA Sietific Statement. *Circulation* 2005; 111: e394-e433.
- 77.Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis. Comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 436-444.
- 78.Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol* 2004; 23: 353-365.
- 79.Lisby G, Gutschick E, Durack D. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 393-412.
- 80.Marín M, Muñoz P, Sanchez M, Rosal M, Rodriguez-Creixems M, Bouza E. Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range

- polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine (Balt)* 2007; 86: 195-202.
81. Breitkopt C, Hammel D, Scheld H, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 2005; 111: 1415-1421.
82. Greub G, Leipidi H, Röver C, Casalta JP, Habib G, Collart F, Fournier PE, Raoult D. Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. *Am J Med.* 2005; 118: 230-238.
83. Röver C, Greub G, Leipidi H, Casalta J-P, Habib G, Collart F, Raoult D. PCR Detection of Bacteria on Cardiac Valves of Patients with Treated Bacterial Endocarditis. *J Clin Microbiol*, 2005; 43: 163–167.
84. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, Ruef C, Böttger EC, Altweg M. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 167-172.
85. Westlin K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 929-946.
86. Leipidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collart F, Raoult D. Quantitative histological examination of mechanical heart valves. *Clin Infect Dis* 2005; 40:655-661.
87. Leipidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collart F, Raoult D. Quantitative histological examination of bioprosthetic heart valves. *Clin Infect Dis* 2006; 42:590-596.
88. Oakley, C, Hall R. Endocarditis: problems-patients being treated for endocarditis and not doing well. *Heart* 2001; 85: 470-474.

- 89.Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines assessment and management of complications in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 507-521.
- 90.Tornos P. Endocarditis infecciosa: una enfermedad grave e infrecuente que precisa ser tratada en hospitales con experiencia. *Rev Esp Cardiol* 2006; 58:1145-1147
- 91.Bashore TM, Cabell C, Fowler V. Update on infective endocarditis. *Curr probl Cardiol* 2006; 274-352.
- 92.Fabré J, Sarli V, Pomerantzeff P, Grinberg M, Pereira-Barretto, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patient with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006; 110: 334-339.
- 93.Thuny F, Disalvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: Pronostic value of echocardiography. *Circulation* 2005; 112:69-75.
- 94.Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, Manzini L, Sanz O, Sanmartín JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1489-1495.
- 95.Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1069-1076.
- 96.Durante E, Adilnolfi L, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Rugiero G. Risk factors for “mayor” embolic

- events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am H J* 2003; 146: 311-316.
- 97.Chan KL, Dumeshil JG, Cujec B et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 775-780.
- 98.Eisen DP, Corey GR, McBryde ES, Fowler VG, Miró JM, Cabell CH et al. Reduced valve replacement surgery and complications rate in *Staphylococcus aureus* endocarditis patients receiving acetyl-salicylic acid. *J Infection* 2009; 58: 332-338.
- 99.Cabell Ch, Fowler V. Vegetations in endocarditis: Big is bad, but is there more to it. *Am H J* 2003; 146: 189-1990.
- 100.Graupner C, Vilacosta I. San Román JA, et al. Periannular extensión of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1204-1211.
- 101.Choussat R, Thomas D, Isnard R et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. *Eur Heart J* 1999; 20: 232-241.
- 102.Anguera I, Miro JM, Vilacosta, I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P et als. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic featrures of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005; 26: 288-297.
- 103.Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kottilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis. A 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781-2787.

- 104.Chen CH, Lo MCh, Hwang KL, Liu ChE, Young TG. Infective endocarditis with neurologic complications: 10-year experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34: 119-124.
- 105.Corral I, Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Centella T, Moya JL, Cobo J, Quereda, Pintado v, Moreno S. Trends in neurological complications of endocarditis. *J Neurol* 2007; 254: 1253-1259.
- 106.Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome durin infective endocarditis: a porspective multicentre study. *Eur Heart J* 2007 28: 1155-1161.
- 107.Snygg-Martin Ulrika, Gustafson L, Alsiön A, Ackerholm P, Anderson 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 merkers. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 23-30.
- 108.Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical mangement of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc surg*; 110: 1745-1755.
- 109.Piper C, Wiemer, Schulte HD et al. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis *J Heart Valve Dis.* 2001; 10:703-711.
- 110.Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Höfer D, Poewe W, Laufer G, Müller L. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke.*2006, 37: 2094-2099.

- 111.Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysm complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 742-748.
- 112.Tornos P, Miró JM. Endocarditis Infeciosa. En Farreras-Rozman ed. *Medicina Interna*. Elsevier 2004.
- 113.Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, Bisno AL, Ferrieri P, Shulman ST, Durack DT. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to *streptococci*, *enterococci*, *staphylococci* and HACEK microorganism. *JAMA*; 1995; 274: 1706-1713.
- 114.Verhagen DW, Vedder AC, Speelman P, Van der Meer JT. Antimicrobial treatment of infective endocarditis caused by *viridans streptococci* highly susceptible to penicilin: historic overview and future considerations. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57; 819-824.
- 115.Hoen B. Special issues in the management of infective endocarditis caused by Gram-positive cocci. *Infect Dis Clin N Am*. 2002; 16: 437-452.
- 116.Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis. Implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005; 41-187-194.
- 117.Olaison L, Schadewitz K, for the Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweeden 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used?. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 159-166.
- 118.Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a betalactam for the treatment of bacterial encocarditis:

- a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 639-647.
- 119.Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 437-444.
- 120.Gavalda J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A et al. Brief communication: Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007; 146: 574-579.
- 121.Hill E, Herijgers P, Herregods MC. Infective endocarditis treated with linezolid: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006; 25:202-204.
- 122.Muñoz P, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Marín M, Ramallo V, Bouza E. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 13: 211-215.
- 123.Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME et al for the *S aureus* endocarditis and bacteremia study group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New Engl J Med* 2006; 355:653-665.
- 124.Falagas ME, Giannopoulou K, Ntziora F, Vardakas KZ. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 7-19.
- 125.Lefort A, Lafaurie M, Massias L, Petegniel Y, Saleh-Mghir A, Muller Levieg D, Le Gududec D, Fautin B. Activity and diffusion of tigecycline (GAR-936) in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agent Chemother* 2003; 47; 216-222.

- 126.Drees M, Boucher H. New agents for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 544-550.
- 127.Del Río A, Moreno A, Peña C et al Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem for the treatment of methicilin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) native valve endocarditis or vascular-graft infections: preliminary results of a clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 445.
- 128.Kelson SR, Observations on the treatment of subacute bacterial (streptococcal) endocarditis since 1939. *Ann Inter Med* 1945; 22: 40-59.
- 129.Pelletier LL, Petersdorf RG. Infective endocarditis: A review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-1972. (*Medicine*) Baltimore 1977; 56: 287
- 130.Heiro M, Helenius H, Mäkilä S, Hohenthal u, Sanuven T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainem P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980-2004. *Heart* 2006; 92: 1457-1462.
- 131.Gianitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, Tsiodras S, Triantafylidi H, Giamarellou H. Nosocomial vs community infective endocarditis in Greece: changing epidemiological and mortality risk. *Clin Microb Infect* 2007; 13: 763-769.
- 132.Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E. Current features of infective endocarditis in elderly patients. *Arch Intern Med* 2008; 168; 2095-2103.
- 133.Cabell Ch, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis investigation. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16:255-272.

134. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, RH Swanton. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88: 53-60.
135. 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: 1933-1940.
136. Granowitz EV, Longworth DL. Risk Stratification and bedside prognostication infective endocarditis. *JAMA*; 2003; 289: 1991-1993.
137. Mourviller B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Regnier B, Gilbert C, Wolff M. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2046-2052.
138. Chu VH, Cabell Ch H, Benjamin DK et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*, 2004; 109: 1745-1749.
139. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005; 91:954-959.
140. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MCh, Peretermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 196-203.
141. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gómez I, Fernández-Avilés Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *F. Am J Med* 2007; 120: 369.

142. Anguita M, Torres F, Castillo JC, Delgado M, Mesa D, Ruiz M, et al. Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral. Resultados durante un período de 15 años (1987-2001). *Rev Esp Cardiol* 2006; 58: 1188-1196.
143. Guerra JM, Tornos MP, Permayer-Miranda G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term result of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001; 86: 63-68.
144. Mansur AJ, Dal Bó CMR, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff P. Relapses, recurrences, valve replacements and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001; 141: 78-86.
145. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della corte A, Gregorio R, Cotrufo M. Recurrent infective endocarditis: a multivariate análisis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 39-43.
146. Chu VH, SextonDJ, Cabell CH et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infec Dis*. 2005: 406-409.
147. Durack DT. Evaluating and optimizing outcomes of surgery for endocarditis. *JAMA*. 2003. 290: 3207-3208.
148. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis. Who and when? *Circulation* 2010.121; 1141-1152.
149. Mestre C, Miró JM. The surgical treatment of infective endocarditis: an overview. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 22: 28-35.

- 150.Nashef SAM, Roques F, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 9-13.
- 151.Moon MR, Stinson EB, Craig Miller D. Surgical treatment of endocarditis. Prog Cardiovasc Dis. 1997; 40: 239-264.
- 152.Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. Infect Dis Clin N Am 2002; 16: 453-475.
- 153.Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. Ann Inter Med 1997. 127: 757-763.
- 154.Expósito Ruiz M, Ruiz Bialen M, Pérez Vicente S, Garrido Fernández P. Uso de la metodología *propensity score* en la investigación sanitaria Rev Clin Esp 2008; 208: 358-360.
- 155.D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Statist Med (1998) 17; 2265-2281
- 156.Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: A systematic review and suggestions for improvement. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134: 1128-1135.
- 157.Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ, Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left side native valve endocarditis: a propensity analysis. JAMA 2003; 290:3207.
- 158.Cabell Ch, Abrutyn E, Fowler V, Hoen B, Miro JM, Corey G, et als. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: Results

- from the International Collaboration on endocarditis Merged Database. *Am Heart J* 2005; 150: 1092-1098.
159. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG, Woods ChW, Engemann J, Corey R, Harding T, Cabell Ch. Early surgery in patients with infective endocarditis: A propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:364-72.
160. Tleyjed IM, Ghomrawi HMK, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, Enders F, Moustafa S, Mookadam F, Huskins Ch, Wilson W, Baddour L. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007; 115:1721-1728.
161. Tleyeh IM, Kashour T, Zimmerman V, Steckelberg J, Wilson W, Baddour L. The role of valve surgery in infective endocarditis management. A systematic review of observational studies that included propensity score analysis. *Am Heart J* 2008; 901-909.
162. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rolán, Echevarría JR, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2006;
163. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 77-83.
164. Mullany CJ, Chua YL, Schaff HV, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Orszulak TA, Danielson GK, Puga FJ. Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 517-525.

165. Anguera I, Quaglio G, Miró JM, Paré C, Azqueta M, Marco et al. Aortocardiac fistulas complicating infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2001; 87: 652-654.
166. Anguera I, Miró JM, San Román JA, Alarcón A, Anguita M, Almirante B et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1261-1268.
167. Anguera I, Miro JM, Vilacosta, I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P et als. 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: 288-297
168. Hill E, 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: 923-928.
169. Pierrotti L, Baddour L. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002; 122: 302-310.
170. Steinbach W, Perfect JR, Cabell CH, Fowler VG, Corey GR, Li JS, Zaas AK, Benjamin DK. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for candida endocarditis *J Infect* 2005; 51; 230-247
171. Anguera I, Del Río A, Miró JM, Martínez-Lacasa W, Marco F, Gumá JR, et al. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart* 2005; 91 e10.
172. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selto-Suty C, Guillevin L, Mainardi JL. Comparison between adult endocarditis due to β -hemolytic

- Streptococci (Serogroups A,B,C, and G) and *Streptococcus milleri*. A multicenter study in France. *Arc Intern Med* 2002; 162; 2450-2456.
173. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003; 89: 269-272.
174. John M, Hibberd P, Karchmer AW, Sleeper L, Calderwood S. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1997; 26: 1302-1309.
175. Chirouze C, Cabell C, Fowler V, Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. 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: 1323-1327.
176. Sohail M, Martin K, Wilson W, Baddour L, Harmsen W, Steckelberg J. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006; 119: 147-154.
177. Hill E, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1174-1178.
178. Sohail MR, Uslan D, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson W, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections 2007; 49; 1851-1859.

179. Massoure PL, reuter S, Lafitte S, Laborderie J, Bordachard P, Clementy J, Roudaut R. Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases. *PACE* 2007; 30: 12-19
180. Daouriche RO. Device-associated infections: a macroproblem that start with microadherence. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1567-1572.
181. 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; 40:373-383.
182. Bone RC. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. *Clin Chest Med* 1996;17: 175-182.
183. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.. *Eur Heart J*. 2008; 29:2388-442.
184. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, Vicentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 15: 816-823.
185. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 1997; 127: 757-763.
186. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G et al. Endocarditis in the elderly. Clinical echocardiography and prognostic features. *Eur Heart J* 2003; 24:1576-1583.
187. Uslam Dz, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill Fr, St Auver JL, Wilson WR,, Badour LM. Age and –sex-associated trends in bloodstream

- infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota.; Arch Intern Med, 2007; 167:834-839
- 188.García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Aguilar-Guisad M, Ramirez-Duque N, González de la Puente MA, Limpo P, Romero-Carmona S, Cuello-Contreras JA. Incidence and clinical features of patients with comorbidity attended in internal medicine areas. Med Clin (Barc) 2005; 125: 5-9.
- 189.Hernández C, Jansa M, Vidal M, Nuñez M, Bertrán MJ, García Aymerich J, Roca J. The burden of chronic disorders on hospital admissions prompts the need for new modalities of care: a cross-sectional analysis in a tertiary hospital. QJM 2009; 102; 193-202.
- 190.Kourany W, Miró JM, Moreno A, Corey R, Pappas PA, Abrutyn E. et al. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: A report from the International Collaboration on endocarditis – Merged Database. Scand Infect Dis 2006; 38. 613-619.
- 191.Perez de Isla L, Zamorano JL, Almería C, Rodrigo JL, Piedra I, Aubele A, Mataix L, Herrera D, Macaya C, Infective endocarditis in patients with chronic liver diseases: clinical and prognostic assessment Rev Clin Esp 2003; 56: 794-800.
- 192.Fernández Guerrero ML, González López J, Górgolas M. Infectious endocarditis in patients with cirrosis of the liver: a model of infection in the frail patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010 DOI 10.1007/s10096-010-0998-8.

193. Torres-Tortosa M, Rivero A, de Alarcón A, Vergara A, Lozano F, Reguera JM. Decrease in the annual frequency of infectious endocarditis among intravenous drug users in southern Spain. *Enf Infec Microbiol Clin*, 2000; 18: 293-294.
194. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostenell K, Friedman S. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug-use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1200-1203.
195. Reyes MP, Mendes RE, Biedenbach DJ. Resurgence of pseudomonas endocarditis in Detroit, 2006-2008. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 294-301.
196. Tleyjeh C I, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott C, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson W, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007; 132: 1025-1035.
197. Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart* 2005; 91; 1389-1393.
198. Correidora J, Alonso MP, Coira A, Casariego E, Arias C, Alonso D, Pita J, Rodriguez A, Lçopez MJ, Varela. Characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis and its differences with *Streptococcus viridans* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 285-291.
199. McDonald JR, Olaison L, Andersdon DJ, Hoen B, Miró JM, Eykyn S et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005; 118: 759-766.

200. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miró JM, Hoen B, Selton-Suty C et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis merged database. 2005; 24: 665-670.
201. Fernández-Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Fernández Roblas R, Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves. A review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 363-377.
202. Todd AJ, Leslie SJ, McDougall M, Denvir MA. Clinical features remain important for the diagnosis of infective endocarditis in the modern era. *QJM* 2006; 99: 23-31.
203. Nadji G, Réyadi JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Soriano M, Tribouilloy. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. 2005; 91: 932-937.
204. Varma MP, McCluskey Dr, Khan MM, Cleland J, O’Kane HO, Adgey AA. Heart failure associated with infective endocarditis. A review of 40 cases. *Br Hear J* 1986; 55: 191-197.
205. Nadji G, Rusinari D, Réyadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur Heart J*. 2009; 11: 668-675.

206. Tornos P, almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soloer-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. Arch. Intern. Med. 1.999; 159: 473-475.
207. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri M, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006; 48: 28-54.
208. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak SH, Bryant H, David T, Huagh DT, Osborn T, Stevens D, Talan DA. Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group: Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. Ann Emerg Med 2006, 48: 28-54.
209. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis. Who and when?. Circulation 2010; 121: 1141-1152.
210. Lalani T, Cabell C, Benjamin D, Lasca O, Naber C, Fowler V et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis. Circulation 2010, 121: 1005-1013.

Anexo