

FACTORES PREDICTORES DE EMBOLISMOS SISTÉMICOS EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA.

Tesis Doctoral realizada por Amelia Peña Rodríguez, Licenciada en Medicina y Cirugía.

Director: Dr. D Juan Gálvez Acebal.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de Doctorado Biología Molecular y Biomedicina.

Tutor del Programa: Dr. D. Jerónimo Pachón Díaz.

mayo de 2017

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 Incidencia.....	5
1.2 Patogenia.....	6
1.3 Epidemiología.....	7
1.3.1 Prevención de EI.....	7
1.3.2 Factores de riesgo predisponentes de EI:	8
1.4 Etiología.....	11
1.5 Diagnóstico.....	13
1.5.1 Hallazgos de laboratorio	14
1.5.2 Técnicas de imagen	14
1.5.3 Diagnóstico microbiológico	17
1.5.4 Criterios diagnósticos de Duke.....	18
1.6 Complicaciones.	20
1.6.1 Complicaciones embólicas.	20
1.6.2 Complicaciones neurológicas:.....	27
1.6.3 Insuficiencia cardiaca.	29
1.6.4 Extensión perivalvular.	30
1.6.5 Abscesos esplénicos.	30
1.6.6 Miocarditis y pericarditis.....	31
1.6.7 Alteraciones de la conducción y arritmias	31
1.6.8 Manifestaciones osteomusculares.....	31
1.6.9 Insuficiencia renal aguda.....	32
1.7 Tratamiento antimicrobiano	32
1.7.1 Tratamiento antimicrobiano empírico:.....	33
1.7.2 Estreptococos de grupo viridans (orales) y otras especies.	34
1.7.3 Enterococos.....	35
1.7.4 Estafilococos.....	36
1.7.5 Tratamiento antibiótico en régimen ambulatorio.	37
1.8 Tratamiento quirúrgico	37
1.8.1 Indicaciones de cirugía y su momento:.....	39
1.8.2 Valoración del riesgo quirúrgico:	40
1.9 Valoración pronóstica.	41
1.9.1 Recurrencias: recaídas y reinfecciones.	42
1.9.2 Pronóstico a corto plazo.....	43
1.9.3 Pronóstico a largo plazo:.....	43

1.10	Equipo Multidisciplinario de EI.....	44
2.	JUSTIFICACIÓN.....	45
3.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	46
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.	46
4.1	Diseño.....	46
4.2	Población de estudio.....	46
4.3	Criterios de inclusión y exclusión.	47
4.4	Variables a estudiar.....	48
4.5	Tamaño muestral	53
4.6	Análisis estadístico	53
5.	RESULTADOS.	55
5.1	Datos generales:.....	55
5.1.1	Comorbilidades:	56
5.1.2	Condiciones predisponentes:.....	58
5.1.3	Evolución de las características de la EI en el período de estudio.	59
5.1.4	Diagnóstico.....	61
5.1.5	Etiología.....	62
5.2	Datos clínicos:.....	65
5.3	Complicaciones.	66
5.3.1	Insuficiencia cardiaca	67
5.3.2	Shock séptico.....	68
5.3.3	Extensión perivalvular.....	69
5.3.4	Complicaciones neurológicas.....	71
5.3.5	Complicaciones embólicas.	73
5.4	Factores predictores de embolismos sistémicos.	74
5.5	Validación del sistema predictivo francés de riesgo embólico en nuestra población.92	
5.6	Otras complicaciones:	102
5.7	Tratamiento quirúrgico.	103
5.8	Pronóstico.	107
5.9	Población anciana.	115
6.	DISCUSIÓN.....	119
7.	CONCLUSIONES.	135
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	138

ABREVIATURAS

EI: Endocarditis infecciosa

ETT: Ecocardiografía transtorácica

ETE: Ecocardiografía transesofágica

HACEK: acrónimo de *Haemophylus sp*, *Actinobacillus sp*, *Cardiobacterium sp*, *Eikenella sp*, *Kingella sp*.

SCN: *Staphilococcus coagulasa negativos*

S. aureus: *Staphilococcus aureus*

S.viridans: *Streptococcus viridans*.

S.agalactiae: *Streptococcus agalactiae*.

S. bovis: *Streptococcus del grupo bovis*.

SARM: *Staphilococcus aureus resistente a meticilina*.

BCG: *bacilos gram negativos*.

CMI: concentración mínima inhibitoria.

HR: Hazard ratio

OR: Odds ratio

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

RIQ: rango intercuartílico

PCR: Proteína C reactiva

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

VSG: velocidad sedimentación glomerular

RMN: Resonancia Nuclear Magnética.

TC: tomografía computerizada

IC: Insuficiencia Cardíaca.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FA: Fibrilación auricular.

HTA: Hipertensión arterial

DM: Diabetes Mellitus

SNC: Sistema Nervioso Central

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

RIQ: rango intercuartílico

DS: desviación estándar.

1. INTRODUCCIÓN.

La endocarditis infecciosa es una infección microbiana de la superficie endotelial del corazón y su lesión característica es la vegetación.

Es una enfermedad poco frecuente que a pesar de los importantes avances conseguidos en su diagnóstico y tratamiento aún sigue estando asociada a elevada mortalidad^{1, 2} debida en gran parte al desarrollo de diversas complicaciones entre las que se encuentran los embolismos sistémicos, especialmente cuando afectan al sistema nervioso central.

Es una enfermedad en constante evolución que ha experimentado importantes cambios en los últimos años tanto en sus características clínicas como epidemiológicas³ lo que nos obliga a revisar su situación actual y realizar nuevos estudios de investigación que permitan mejorar su pronóstico en el futuro.

1.1 Incidencia.

No existen estudios poblacionales sobre EI en España, por lo que no es posible conocer la incidencia de esta enfermedad en nuestro medio salvo la referida en series clínicas descriptivas. En países cercanos como Francia se realizan periódicamente estudios observacionales y de ellos se desprende que la incidencia de EI es baja, pero con una tendencia lentamente creciente, en 1991 se estimó en la población general de 2,4 episodios por 100.000 habitantes y año⁴, en 1999 en 3,1⁵ y en 2008 en 3,4⁶. Esta incidencia además es máxima en varones entre 75-79 años que alcanza hasta 19,4 episodios/100.000 habitantes/año⁶.

Otros estudios poblacionales realizados en EEUU como el realizado en un condado de Minnessota entre 2001-2006 encontró una incidencia de hasta 7,9 episodios /100.000 habitantes/año, 9,1 en hombres y 6,7 en mujeres⁷.

La incidencia cruda se mantiene estable con una variabilidad entre 3,1 a 7,9 casos/100.000habitantes/año⁸.

1.2 Patogenia.

El endotelio intacto es bastante resistente a la infección, modelos experimentales en animales han demostrado la existencia de una secuencia de hechos que se inician con daño endotelial y que determina un depósito focal de plaquetas y fibrina, ésta lesión inicialmente estéril se coloniza secundariamente por microorganismos circulantes formando una vegetación⁹

El daño endotelial que inicia este proceso suele deberse a las circunstancias hemodinámicas consecuencia de lesiones cardiacas congénitas o adquiridas que suponen un continuo trauma al endotelio por flujos regurgitantes de alta presión originados a través de orificios estrechos tendiendo la vegetación a desarrollarse en las cámaras de baja presión, la cara auricular de las válvulas mitral y tricuspídea y la cara ventricular de la válvula aórtica y pulmonar¹⁰.

Las válvulas cardiacas son las más afectadas, pero la infección puede ocurrir en el orificio de comunicaciones interauricular o interventriculares, en cuerdas tendinosas o en el endocardio mural¹⁰.

Una vegetación generalmente tiene una superficie compuesta de fibrina y leucocitos y en su interior microorganismos, histocitos, monocitos, células gigantes¹¹.

La persistencia y multiplicación de estos microorganismos da lugar a un complejo proceso dinámico en el que la vegetación aumenta de tamaño por la agregación de plaquetas y fibrina y la multiplicación de los microorganismos. Las proteínas de la superficie de estafilococos y estreptococos se unen a las plaquetas, estimulando su agregación y el crecimiento de la vegetación aumentando además la actividad procoagulante al inducir a los monocitos que se adhieren a la fibrina y al elaborar factor tisular. La repetición múltiple de este ciclo, desde la adherencia hasta la multiplicación y depósito de plaquetas y fibrina determina la endocarditis infecciosa clínica¹⁰.

1.3 Epidemiología

1.3.1 Prevención de EI.

Clásicamente la profilaxis antibiótica para la EI se recomendaba a un gran número de pacientes con condiciones cardíacas predisponentes que se sometían a una amplia gama de procedimientos basándose únicamente en estudios observacionales y modelos animales¹².

En 2002 se inició la restricción de la profilaxis antibiótica debido a cambios en la concepción fisiopatológica de la EI y en el análisis sobre riesgo-beneficio de la misma¹³, de tal forma que en 2008 la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) desaconsejó la profilaxis en los procedimientos dentales y no dentales independientemente del grado de riesgo del paciente¹⁴.

Un análisis de datos recogidos en el Reino Unido de 2000 a 2013 ha mostrado un aumento significativo en la incidencia de EI desde las recomendaciones de 2008 en pacientes tanto de alto como de bajo riesgo, no obstante esta relación temporal no debe interpretarse como una consecuencia directa de la guía NICE ya que se añaden otros factores en los últimos años como aumento del número de pacientes con riesgo de hospitalización y EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Igualmente no se dispuso de suficiente información microbiológica para poder atribuir este incremento a casos de endocarditis causados por estreptococos orales y en cualquier caso al tratarse de un estudio ecológico, quasi-experimental no es posible establecer relaciones de causalidad¹⁵.

Una revisión recientemente publicada de los estudios que analizan las consecuencias de la restricción de uso de la profilaxis en la incidencia, morbilidad y mortalidad de EI arrojan resultados contradictorios por lo que no se ha podido establecer de forma clara su impacto negativo¹⁶.

Por tanto, actualmente y basándose en las últimas Guías Europeas sobre el tratamiento de EI de 2015¹⁷ se recomienda la profilaxis antibiótica en tres poblaciones de alto riesgo:

- Pacientes con una válvula protésica incluido transcáteter o en los que se haya usado algún tipo de material protésico para reparación valvular cardíaca.
- Pacientes con un episodio previo de EI.
- Pacientes con cardiopatía congénita cianósica no tratada o cardiopatía congénita reparada con material protésico ya fuera quirúrgica o percutáneamente hasta 6 meses tras el

procedimiento o de por vida si queda shunt residuales o insuficiencia valvular.

No está recomendada actualmente en pacientes con riesgo intermedio, es decir, con cualquier otra forma de enfermedad valvular nativa incluidas las más habituales como válvula aortica bicúspide, prolapso mitral...

Se aconsejan siempre medidas preventivas mediante higiene dental, visitas regulares al dentista, higiene cutánea cuidadosa, desaconsejando tatuajes o piercing.

Sòlo se considera actualmente recomendada la profilaxis antes de procedimientos dentales que requieran manipulación de la región gingival o periapical del diente o perforación de mucosa oral, no está recomendada de forma sistemática en procedimientos respiratorios como broncoscopia, intubación, ni en gastrointestinales como colonoscopia, endoscopias, ecocardiografía transesofágica ni genitourinarios como cistoscopias, partos vaginales, ni en procedimientos en la piel o partes blandas. En estos casos sólo debe realizarse si se llevan a cabo procedimientos invasivos en el contexto de una infección.

Se debe realizar con dosis única de 2 gr de amoxicilina o ampicilina oral o intravenoso de 30-60 minutos antes del procedimiento y si existe alergia a penicilina con 600mg de clindamicina¹⁷.

1.3.2 Factores de riesgo predisponentes de EI:

En las últimas décadas ha cambiado el espectro de las cardiopatías que predisponen a la EI siendo las cardiopatías degenerativas más frecuentes actualmente que las reumáticas. De manera similar han aumentado el número de casos relacionados con procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados en el ámbito hospitalario disminuyendo los casos con antecedente de manipulación dentaria.

1.3.2.1 Factores de riesgo cardiológicos:

Actualmente las cardiopatías predisponentes a EI más frecuentes son las valvulopatías degenerativas habiendo aumentado de manera notable el número de pacientes que sufren EI sin cardiopatía previa conocida¹⁸.

En un estudio multinacional, el 32% de los pacientes tenían algún tipo de patología predisponente sobre válvula nativa y el 12% tenían algún tipo de valvulopatía congénita¹⁹.

La incidencia de EI protésica en de 0,3 a 0,7 episodios por cada 100 personas y año, y suponen el 13-22% del total de EI. Respecto a la endocarditis protésica se está incrementando el número de tardías respecto a precoces²⁰.

El factor de riesgo más importante para la infección protésica precoz entendida como la que ocurre durante el primer año tras su inserción es la contaminación durante el acto quirúrgico por lo que suelen ser los *estafilococos coagulasa negativos* los microorganismos más frecuentemente detectados en nuestro medio, usualmente resistentes a cloxacilina. Una vez la válvula queda recubierta de endotelio la microbiología de EI protésica se asemeja a la nativa²¹.

Debe destacarse además como factor predisponente en el momento actual el aumento notable de incidencia de endocarditis sobre dispositivos intracavitarios de electroestimulación así como la aparición de casos EI sobre válvulas implantación percutánea²².

La mayor parte de infecciones de dispositivos se producen durante la inserción o durante el recambio de generador pudiendo estar asintomáticas durante meses e incluso años, los microorganismo más frecuentemente aislados son los *estafilococos coagulasa negativos* y necesitan de la retirada de todo el sistema infectado para su curación definitiva²³.

1.3.2.2 Factores de riesgo no cardiológicos:

Infecciones relacionadas con la atención sanitaria.

Hasta el 35% de los casos EI están relacionadas con la atención sanitaria. El término endocarditis relacionada con la atención sanitaria (ERAS) incluye las EI nosocomiales, adquiridas durante el ingreso hospitalario y las nosohusuales, adquiridas como consecuencia de la manipulación en el ámbito ambulatorio (hemodiálisis, sondajes urinarios, cateterismos cardiacos...). La bacteriemia relacionada con el catéter vascular es el factor de riesgo más frecuente de contraer la infección (hasta el 63% de los casos) seguido de las manipulaciones urológicas (el 14%). Los pacientes que adquieren la infección en el ámbito hospitalario son más frágiles respecto a las adquiridas en la comunidad, tienen una media de edad hasta 8 años superior, mayor comorbilidad y en general predomina la etiología estafilocócicas y enterocócicas, siendo la mortalidad hospitalaria superior^{24, 25}.

La adquisición de la infección en relación con la atención sanitaria es un factor de riesgo independiente de la mortalidad intrahospitalaria y

durante el primer año de seguimiento, esto ha llevado a la creación de protocolos para extremar las medidas de asepsia en la realización de cualquier procedimiento invasor²⁴.

El subgrupo de enfermos en hemodiálisis que suponen el 6% de la EI en las series generales; tienen un riesgo de EI de hasta 60 veces superior a la población general, la existencia de un acceso vascular en uso continuo, la inmunodeficiencia asociada a la enfermedad renal y el gran porcentaje de calcificación valvular predisponen a EI, teniendo además una mortalidad hospitalaria superior. La mayoría son EI izquierdas principalmente mitrales y el *Staphylococcus aureus* es el microorganismo aislado en el 40-80% de los casos^{26, 27}.

Edad

La incidencia de la EI es máxima en personas de edad avanzada siendo la media de edad en algunas series españolas de 66 años lo que supone un incremento de unos 15 años en las últimas dos décadas²⁸. Con la edad aumenta la prevalencia de cardiopatías predisponentes, las manipulaciones genitourinarias y gastrointestinales. Se produce un aumento de infecciones por *Enterococcus sp* y *Streptococcus del grupo bovis* y se ha observado una disminución en las embolias periféricas sintomáticas y de los fenómenos inmunitarios^{29, 30}.

En relación a los fenómenos embólicos se ha objetivado una tasa de embolias en todas las localizaciones en menores de 65 años en torno a 26%, en pacientes entre 65 y 80 años en torno a 21% y una reducción significativa en mayores de 80 años donde los fenómenos embólicos globales están en torno al 11%. Las embolias que afectan al SNC pasan de un 19% en menores de 65 años, a 16% entre 65 y 80 años y a un 6% en los mayores de 80 años³⁰.

La mortalidad en mayores de 65 años es mayor sin embargo no está demostrado que la edad sea un factor independiente de riesgo de mortalidad en los diversos estudios que han mostrado resultados dispares^{29, 31}.

En series que han analizado específicamente la EI en pacientes octogenarios concluyen que son más frecuentes las infecciones estreptocócicas, con puerta de entrada urinaria, con un curso más insidioso y benigno, se someten con menos frecuencia a cirugía valvular y tienen una menor mortalidad hospitalaria³⁰.

Género

La EI es más frecuente en los hombres con una razón aproximada de 2:1^{19, 32, 33}.

Con la edad aumenta la proporción de mujeres objetivándose además mayor presencia de comorbilidades entre ellas¹⁹.

El pronóstico de EI en mujeres es peor con una mayor mortalidad intrahospitalaria lo que se ha relacionado en diferentes estudios con la presencia de mayor comorbilidad^{34, 35}.

Un estudio de la Universidad de Duke mostraba que las mujeres también se intervienen menos lo que también marca su peor pronóstico, los autores concluyeron en este estudio que esto podía ser debido a la presencia de mayores comorbilidades en las mujeres³⁶.

1.3.2.3 Otras patologías predisponentes:

Cirrosis hepática:

Se trata de una población expuesta a infecciones concomitantes tanto por la inmunodepresión como por la necesidad de procedimientos invasivos frecuentes, en series españolas de EI, la prevalencia es hasta del 10%. El microorganismo aislado más frecuentemente es el *S aureus* seguido por los *estreptococos beta-hemolíticos*. Su mortalidad es muy elevada, llegando al 51% en los pacientes cirróticos (oscila entre el 17% de los pacientes en estadio Child A y aproximadamente el 75% en estadio Child B y C)^{37, 38}.

Usuarios de drogas por vía parenteral

Uno de los cambios más importantes que se han producido en la epidemiología del EI en España ha sido la disminución de EI en adictos a drogas por vía parenteral, de una prevalencia del 25% en los años ochenta y noventa a menos del 3% en la época actual aunque en otras zonas del mundo como EEUU y Europa del Este constituye aun un problema importante³⁸.

1.4 Etiología.

Los microorganismos causales de EI más importantes en nuestro medio son las diferentes especies de estreptococos y estafilococos que constituyen dos tercios de todos los episodios seguidos por *Enterococcus sp.* que suman aproximadamente un 10% de todos los casos. La etiología de

EI que muestran cuatro series contemporáneas españolas (Tabla 1) ponen a la cabeza a *S. aureus* (entre el 19-27%) y a *S. viridans* (entre el 17-24%) según las series y en tercer lugar con 10-14% a *Enterococcus sp*.

En la serie andaluza de los casos de entre 1984-2006 el microorganismo más frecuente fue *S. viridans* (22%), *S aureus* (19%) y *Enterococcus sp* un 11%.

Tabla 1. Etiología del EI en las diferentes series españolas.

Microorganismo	Fernández-Hidalgo ²⁸ . 2000-2011 N=438 N (%)	Nuñez-Aragón ²⁴ . 2003-2010 N=212 N (%)	Martínez-Sellés ³⁹ . 1994-2005 N=222 N (%)	Gálvez-Acebal ³⁸ . 1984-2006 N=705 N (%)
Estreptococos	163(37)	72(34)		234(33)
<i>S. viridans</i>	103(24)	40(19)	37(17)	156(22)
<i>S. Bovis</i>	33(8)	21(10)	7(3)	19(3)
Otros	27(6)			
Estafilococos	143(33)	74(35)	95(43)	239(34)
<i>S. aureus</i>	99(23)	46(22)	59(27)	137(19)
<i>SARM</i>	23/99(23)	9/46(20)		
<i>SCN</i>	44(10)			102(15)
<i>Enterococcus sp</i>	59(14)			78(11)
<i>BGN</i>	19(4)		25(11)	25(4)
Otros	30(7)			
Desconocido	24(6<9			71(10)

En los últimos años cada vez se dan más casos de *S. aureus* resistentes a meticilina lo que dificulta su tratamiento médico⁴⁰. Por otro lado, una población cada vez más envejecida también es el origen de un aumento de las infecciones por *Enterococcus sp* y *S. bovis* (hasta el 10% de algunas series) ⁴¹.

Las endocarditis por *Enterococcus sp* muestran algunas peculiaridades que han sido estudiadas específicamente en la serie andaluza y publicadas por Martínez-Marcos et al del Grupo para el Estudio de Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, se producen más frecuentemente en pacientes mayores de 65 años, con enfermedades crónicas, válvulas calcificadas, con un foco infeccioso previo urinario o abdominal y con una mayor tasa de recidivas.

La EI enterocócicas presentaron menos manifestaciones vasculares o cutáneas y menos fenómenos inmunológicos⁴².

Los *BGN* que suponen aproximadamente un 4% de los casos de EI, anteriormente relacionados con el uso de drogas por vía parenteral actualmente se asocian a la adquisición de la infección en relación a la atención sanitaria⁴³.

Las EI con hemocultivos negativos que representaban entre el 2,5 y el 31% de los casos según la epidemiología de cada hospital actualmente van reducido su número y generalmente están en relación a la toma previa de antibióticos; por otra parte gracias a las nuevas técnicas diagnósticas como serología de *Coxiella burnetii* y *Bartonella sp* antes no disponibles, PCR en sangre de hongos y otros microorganismos, así como el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular de las biopsias valvulares para la detección de DNA bacteriano y fúngico⁴⁴.

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico continúa basándose en tres aspectos fundamentales: los datos clínicos compatibles, la demostración de microorganismos en sangre mediante hemocultivos y de las lesiones endocárdicas mediante ecocardiografía.

La naturaleza diversa y la evolución del perfil epidemiológico de la EI hacen que siga siendo un reto diagnóstico.

La presentación clínica es muy diversa, hasta en el 90% de los casos aparece fiebre, con menos frecuencia en personas de edad avanzada o pacientes inmunodeprimidos, a menudo asociada a síntomas sistémicos de escalofríos, pérdida de apetito y pérdida de peso. Se detectan soplos cardiacos hasta en el 85% de los pacientes.

Se puede presentar como una infección aguda de progresión rápida o de forma subaguda o crónica con sólo febrícula y síntomas poco específicos que pueden confundir en su evaluación inicial.

Hasta el 25% de los casos sufren complicaciones embólicas en el momento del diagnóstico, los signos clásicos periféricos el EI son cada vez más infrecuentes y suelen aparecer en las formas subaguda Los fenómenos vasculares e inmunitarios como las hemorragias en astilla, las manchas de

Janeway, nódulos de Osler o manchas de Roth y la glomerulonefritis aún se presentan con frecuencia.

1.5.1 Hallazgos de laboratorio

Se han propuesto gran número de biomarcadores que han sido de escaso valor predictivo y poco específicos para el diagnóstico de EI, por tanto no se han incluido en los criterios diagnósticos principales y son usados principalmente para la estratificación de riesgo.

Gran número de ellos evalúan la gravedad de la sepsis, leucocitosis/leucopenia, anemia, hematuria microscópica, elevación de PCR y procalcitonina, VSG y marcadores de disfunción de órgano diana (lactatemia, trombocitopenia, aumento de bilirrubina, de creatinina) sin embargo ninguno de ellos es diagnóstico de EI.

El aumento de mediadores inflamatorios o complejos inmunitarios (hipocomplementemia en presencia de aumento de anticuerpo citoplásmico antineutrofililico presente en las vasculitis asociadas a EI) puede confirmar aunque no son específicos del diagnóstico de EI

1.5.2 Técnicas de imagen

Ecocardiografía.

Es la técnica de elección para el diagnóstico y monitorización de la EI⁴⁵. La ETT debe hacerse en cuanto exista sospecha de EI

La sensibilidad de la ETT para el diagnóstico de vegetaciones en válvulas nativas y protésica es del 70 y el 50% respectivamente y de la ETE del 96 y el 92%. La especificidad de ambas es del 90%⁴⁵.

La ETT debe hacerse también ante bacteriemias por *S. aureus*^{46, 47}.

La ETE debe hacerse en caso de ETT negativa con alta sospecha de EI, en pacientes con sospecha de EI que sean portadores válvula protésica o dispositivo intracardiaco y se debe considerar también en todos los casos con ETT positiva salvo en casos EI aisladas derechas con ETT de buena calidad⁴⁸. Se recomienda repetir ETT y /o ETE en los siguientes 5-7 días en caso de examen inicial negativo y persistencia de alta sospecha.

Se debe repetir ETE ante la sospecha de complicación perivalvulares y se debe considerar también durante el seguimiento de forma rutinaria para detectar complicaciones silentes y monitorizar el tamaño de la vegetación⁴⁵.

Tabla 2. Recomendaciones de ecocardiografía según la guías ESC 2015 de EI¹⁷.

Recomendación	Clase	Nivel
A. Diagnóstico		
- ETT ante sospecha EI.	I	B
- ETE ante sospecha con ETT negativa o no diagnóstica	I	B
- ETE ante sospecha en portadores de válvula protésica o dispositivo intracardiaco.	I	B
- Repetir ETT y/o ETE en 5-7 días en caso de examen inicial negativo y persistir sospecha.	I	C
- Se debe considerar la ETT en la bacteriemia por <i>S. aureus</i> .	IIa	B
- Se debe considerar ETE incluso con ETT positiva salvo en EI aisladas nativas derechas con buena calidad de imagen.	IIa	B
-		
B. Seguimiento		
- Se recomienda repetir ETT y/o ETE ante sospecha de complicación nueva de EI.	I	B
- Se debe considerar repetir ETT y/o ETE en el seguimiento para detectar complicaciones silentes y monitorizar tamaño de vegetación.	IIa	B

Se debe realizar ETE intraoperatoria en todos los casos que requieran cirugía⁴⁹, y se debe realizar ETT al finalizar el tratamiento antibiótico para evaluar la morfología y la función valvular y cardiaca⁴⁵.

Los tres hallazgos ecocardiográficos considerados principales criterios diagnósticos de EI son: presencia de vegetación, absceso o pseudoaneurisma y nueva dehiscencia de una prótesis valvular⁴⁵.

La identificación de vegetaciones puede ser difícil en presencia de lesiones valvulares preexistentes, válvulas protésicas, vegetaciones pequeñas o embolización reciente

La ETE en tres dimensiones permite un mejor análisis de la morfología y tamaño de la vegetación superando las limitaciones de la ETE convencional y permitiendo una mejor predicción del riesgo embólico de la EI⁵⁰.

Tomografía computarizada multicorte

El TC multicorte puede usarse para detectar abscesos y pseudoaneurismas con una precisión diagnóstica similar a la de la ETE e incluso superior en cuanto a la información que proporciona sobre el grado y las consecuencias de cualquier extensión perivalvular, incluida la anatomía del pseudoaneurisma, abscesos y fístulas⁵¹. Un estudio reciente ha señalado que puede ser equivalente o superior a la ETE en la evaluación de disfunciones protésicas relacionadas con presencia de vegetaciones⁵².

No hay estudios comparativos entre las dos técnicas, de manera que la ETE sigue siendo la primera línea diagnóstica.

Imagen de cardiología nuclear.

La introducción de equipos híbridos tanto para la medicina nuclear convencional (TC por emisión monofotónica, SPECT/TC) como para PET (PET/TC), han hecho que las técnicas nucleares moleculares sean actualmente un método suplementario de diagnóstico ante sospecha de EI con estudios ecocardiográficos no concluyentes, o no diagnósticos.

El PET/TC se realiza usando un único momento de adquisición generalmente una hora después de la administración de F-FDG que se incorpora activamente in vivo por los leucocitos activados, monocitos-macrófagos y linfocitos T CD4+ y se acumulan en el lugar de infección permitiendo el diagnóstico de EI con una reducción de la tasa de EI con diagnóstico incierto y permitiendo la detección de complicaciones embólicas periféricas e infecciones metastásicas. Es especialmente útil en el diagnóstico de infecciones sobre material protésico ya sean válvulas o dispositivos intracardiacos de electroestimulación y puede detectar así mismo lesiones extracardiacas, ya sean complicaciones embólicas o lesiones tumorales, que en ocasiones son el origen de la bacteriemia inicial. Tiene limitaciones para el diagnóstico de émbolos a nivel cerebral y en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca reciente⁵³.

La SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos es más específica para la detección de EI por tanto es preferible en situaciones que requieran alta especificidad⁵⁴. Esta técnica ha mostrado en algunos estudios mayor especificidad que el PET/TC en el diagnóstico de endocarditis protésicas precoces en las que esta última no ha logrado

distinguir las alteraciones propias de la cirugía de la verdadera infección.

1.5.3 Diagnóstico microbiológico

El hemocultivo positivo sigue siendo la piedra angular del diagnóstico de EI. Se deben tomar al menos tres muestras de sangre a intervalos de 30 minutos preferentemente de vena periférica, con 10ml cada una que hay que incubar en atmósfera aeróbica y anaeróbica.

La bacteriemia es mantenida y constituye un criterio mayor de EI, debe demostrarse con varias tandas de hemocultivos sacados con 12 a 24h de separación antes de iniciar antibioterapia empírica.

Cuando se haya identificado un microorganismo se debe repetir los hemocultivos tras 48-72h para probar la eficacia del tratamiento.

EI con hemocultivos negativo

La EI con hemocultivo negativo puede ocurrir hasta en el 10% de los casos, suele aparecer consecuencia de un tratamiento antibiótico previo o puede estar causado por microorganismos de cultivo exigente principalmente bacterias intracelulares, que precisan un cultivo en medios específicos y tienen un crecimiento relativamente lento. Según la epidemiología local se deben recomendar pruebas serológicas sistemáticas de *Coxiella burnetti*, *Bartonella spp* las más importantes en nuestro medio, y otras como *Aspergillus spp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp* y *Legionella pneumophila*, seguidas de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en tejido valvular (PCR universal para bacterias incluidas *Tropheryma whippelii*, *Escherichia coli*, *Streptococcus gallolyticus*, y de dar negativa PCR universal para hongos⁴⁴.

Cuando todas pruebas microbiológicas sean negativas se debe considerar el diagnóstico de endocarditis no infecciosa y realizar pruebas de anticuerpos antinucleares y síndrome antifosfolípidos. También considerar en caso de prótesis biológica porcina anticuerpos antiporcinos⁵⁵.

Diagnóstico histológico

El examen patológico del tejido valvular resecado en la cirugía o de fragmentos embólicos sigue siendo de gran utilidad para el diagnóstico por su alta especificidad. Según algunos autores, la demostración de un infiltrado inflamatorio constituido

fundamentalmente por neutrófilos tiene una elevada especificidad para el diagnóstico de EI activa tanto en válvulas protésicas metálicas⁵⁶(98%) como biológicas⁵⁷(94%) especialmente en aquellos casos en los que son negativas otras técnicas diagnósticas.

1.5.4 Criterios diagnósticos de Duke.

El diagnóstico de EI en la práctica clínica se basa en diferentes criterios basados en los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y biológicos así como en los resultados de hemocultivos y serología.

Fueron propuestos para facilitar el difícil diagnóstico de esta enfermedad ya en 1994 por Duke y posteriormente modificados en año 2000⁵⁸.

Esta clasificación tiene una sensibilidad general de aproximadamente el 80% cuando los criterios se evalúan al final del seguimiento de los pacientes en los estudios epidemiológicos mostrando menos precisión para el diagnóstico precoz en la práctica clínica sobre todo en EI sobre válvula protésica o dispositivo para los que la ETT es normal en el 30% de los casos⁵⁹.

Criterios de Duke modificados⁵⁸:

Criterios patológicos.

- Microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardiaco.
- Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra una endocarditis activa.

Criterios clínicos mayores:

- 1- Hemocultivos positivos para EI.
 - a. Microorganismos típicos compatibles con EI en 2 hemocultivos separados: *S. viridans*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), grupo HACEK, *S. aureus* o *Enterococcus sp.* adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario
 - b. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos.

Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo superior a 12h o en 3 o la mayoría de

- al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1h entre la primera y la última muestra).
- c. Un único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetti* o un título de anticuerpos IgG de fase I mayor 1:800.
- 2- Pruebas de imagen positivas para endocarditis.
- a. Ecocardiografía positiva para EI:
 - Vegetaciones
 - Absceso, pseudoaneurisma, fistula intracardiaca.
 - Perforación valvular o aneurisma
 - Dehiscencia parcial nueva o de válvula protésica

El Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología propone dos nuevos criterios mayores¹⁷:

- b. Actividad anómala alrededor del lugar del implante de la válvula protésica detectada por F-FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada mas de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos.
- c. Lesiones paravalvulares definidas en TC cardiaco.

Criterios clínicos menores

1. Predisposición como enfermedades cardíacas predisponentes o uso de drogas vía parenteral.
2. Fiebre, definida como temperatura por encima de 38°.
3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan sólo por imagen), émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway.
4. Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide.
5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple criterio mayor o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI.

Según estos criterios, la EI se puede clasificar en:

EI definida: cumple 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 3 menores o 5 criterios menores.

EI posible: 1 criterio mayor y uno menor o 3 criterios menores.

EI descartada: existe un diagnóstico alternativo firme o resolución de los síntomas de EI con un tratamiento antibiótico en 4 días o menos o ausencia

de evidencia patológica de EI en a cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico menor o igual a 4 días o no se cumplen los criterios de posible EI ya indicados.

La ESC 2015¹⁷ propone en los casos de EI posible o descartada pero con alta sospecha clínica usar las nuevas técnicas de imagen ya sea para el diagnóstico de la afección cardiaca (TC multicorte, F-FDG PET/TC o SPECT/TC con leucocitos marcados) o para la visualización de complicaciones embólicas (RMN cerebral, TC de cuerpo entero o PET/TC).

1.6 Complicaciones.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con EI desarrollan alguna complicación durante la fase aguda de la enfermedad, siendo las más frecuentes: insuficiencia cardiaca, embolismos, manifestaciones neurológicas y las derivadas de la extensión perivalvular de la infección lo que conlleva en su mayoría un peor pronóstico y necesidad en muchos casos de tratamiento quirúrgico precoz⁶⁰.

La EI debida a *S.aureus* está asociada a mayor número de complicaciones (ictus en un 21% vs 14% en el resto, embolismos sistémicos en un 27% vs un 18%), bacteriemia persistente (17% vs 5%) y mortalidad hospitalaria (22% vs 14%)^{61, 62}.

1.6.1 Complicaciones embólicas.

Los eventos embólicos se han descrito hasta en el 10-50% de los casos de EI, muchos de ellos como primera manifestación de la enfermedad y otros tras el inicio del tratamiento antibiótico⁶³⁻⁶⁶. La incidencia se ha mantenido constante en las últimas décadas a pesar de la mejoría de los tratamientos antimicrobianos y la tendencia actual a la cirugía precoz

La verdadera incidencia de eventos embólicos es desconocida ya que hasta en el 20-50% pueden ser silentes sobre todo las que afectan a la circulación esplénica o cerebral y sólo pueden ser diagnosticados mediante técnicas de imagen no invasivas recomendándose en ocasiones la realización de TC abdominal y cerebral sistemáticamente⁶⁷.

En una serie publicada de 178 pacientes con EI definitiva se realizó TAC abdominal y cerebral en el 95% de los pacientes. Los eventos embólicos fueron observados en el 37% de los pacientes siendo el 21% silente y sólo detectados en el TAC⁶⁷.

La incidencia también depende si se incluyen o no los eventos ocurridos antes del tratamiento antibiótico, puesto que se ha objetivado que es mayor durante la primera semana de evolución tras el diagnóstico e inicio del tratamiento antibiótico adecuado disminuyendo notablemente a partir de la segunda semana.

En este sentido, la incidencia global está probablemente en torno a 35% siendo los porcentaje mucho menores cuando se incluyen sólo los ocurridos tras el inicio del tratamiento adecuado: 13% en las series de Steckelberg et al⁶³, 21% en la serie de Rohmann et al⁶⁸, 13% en un serie reciente de Vilacosta et al⁶⁹ y 9% en la serie de Di Salvo et al⁶⁷, pasaron de 31% a 7.3% tras la primera de tratamiento en el estudio de Thuny et al⁷⁰.

Un estudio de 1437 pacientes ha demostrado la incidencia de accidentes vasculares cerebrales en pacientes que recibían terapia antimicrobiana adecuada de 4,8 pacientes/1000días en la primera semana y caída a 1,7 pacientes/1000 en la segunda semana y después (ICE Prospective Cohort Study⁷¹).

La fisiopatología del evento embólico se ha achacado a la fragmentación de la vegetación resultado del flujo turbulento generado. Investigaciones recientes han demostrado que la bacteriemia “per se” es un factor de riesgo para eventos embólico, dado que el mismo proceso inflamatorio induce cambios procoagulantes y activación de células endoteliales mediante citoquinas que causan aumento de la agregación plaquetaria y generación de trombina en la superficie del endotelio favoreciendo la embolia⁷²⁻⁷⁴.

Las localizaciones más frecuentes de esta complicación son a nivel cerebral (en torno al 27%) y de bazo (un 14%) en caso de EI izquierdas y a nivel pulmonar (12%) en EI derecha y por cable de dispositivos intracardiacos de electroestimulación. Le siguen en frecuencia embolismos en grandes vasos (9%), renales (8%), oculares (1%) y coronarias (1%).

Los accidentes cerebrovasculares son la complicación más grave y se asocia a aumento de mortalidad y morbilidad⁷⁵.

Los factores de riesgo descritos asociados a embolias sistémicas han sido múltiples y con resultados contradictorios posiblemente debido a las diferentes características de los estudios a lo largo de los años⁷⁶⁻⁷⁸

La ecocardiografía y principalmente la ETE que permite indentificar las características de la vegetación juega un papel muy importante en la valoración del riesgo embólico⁷⁹⁻⁸⁰.

Muchas características ecocardiográficas de la vegetación se han asociado con mayor riesgo embólico, como el tamaño de la vegetación, su movilidad, y consistencia así como su localización⁷⁹.

La detección de la vegetación en la ecocardiografía es un criterio mayor de EI⁵⁸ y su papel como factor de riesgo de embolización ha sido controvertido en los diferentes estudios. En estudios clásicos como Steckelberg et al⁶³ y Lutas et al⁸¹. la presencia de vegetación en la ecocardiografía no se consideró un factor de riesgo probablemente porque se usó solo ETT y muchos estudios estaban realizados tras el evento embólico por lo que la vegetación no se detectó porque había embolizado completamente. En estudios más recientes como Stafford et al⁸²., Jaffe et al⁸³ y Di Salvo et al⁶⁷., se encontró mayor incidencia de embolia en presencia de vegetación en la ETE.

La incidencia de eventos embólicos es mayor con vegetaciones de mayor tamaño y más movilidad aunque esto se objetivó sólo en algunas series.

En un estudio prospectivo llevado a cabo por Mugge et al⁸⁴ de 105 pacientes se objetivó que las vegetaciones mayores de 10mm embolizaban más, esto no ocurría cuando la afectación era aórtica o se trataba de una válvula protésica.

En un análisis retrospectivo de 204 con ETE llevado a cabo por Sanfilippo et al⁸⁵ se usó un score combinado de tamaño, movilidad, extensión y consistencia de la vegetación encontrando en el análisis multivariante mayor riesgo embólico asociado a estas características. También otro estudio retrospectivo usando ETE en 118 pacientes llevado a cabo por Rohmann et al⁶⁸ encontraron en el análisis multivariante un mayor riesgo embólico para vegetación mayores a 10mm y localizadas en la válvula mitral.

En el estudio desarrollado por Di Salvo et al⁶⁷ con 178 pacientes valorados por ETE y considerando también los embolismos silentes se objetivó relación tanto con la detección de la vegetación en la ETE (43% eventos embólicos en pacientes con vegetación vs 20% en pacientes con vegetación no visible), como con vegetaciones mayores de 10mm (60% vs 23%) y con mayor movilidad (62% vs 20%) confirmando que eran factores predictores de embolismos independientes. Los eventos embólicos fueron particularmente frecuentes en vegetaciones por encima de 15mm.

En contrapartida se han publicado otros estudios que no encuentran esta relación como el caso de Lucas et al⁸¹, Steckelberg et al⁶³. En estos estudios sólo se usó ETT. Estudios más recientes usando ETE como el caso de De Castro et al⁶⁴ no encontraron como factor de riesgo las características de la vegetación, en este estudio no se incluyeron los embolismos silentes y el número de pacientes fue pequeño.

En la serie de Vilacosta et al⁶⁹. las vegetaciones de más de 10mm tenían mayor incidencia de embolismo en el caso de la infección por estafilococos y afectación de la válvula mitral, en este estudio el 65% de las embolias se produjeron en las primeras dos semanas de inicio del tratamiento y se objetivó además que sufrir una embolia previa al tratamiento en un factor de riesgo para una nueva embolia.

En Tabla 3 se incluyen los resultados de estudios en la relación a la valoración del tamaño de la vegetación como factor de riesgo embólico.

Tabla 3.

Estudio	Año	Eco	n	%deteccion vegetación	%embolia	% con tto	Relación embolia/ tamaño
<i>Lutas</i> ⁸¹	1986	ETT	77	56	22	ND	-
<i>Mugge</i> ⁸⁴	1989	ETE	105	91	31	19	+
<i>Jaffe</i> ⁸³	1990	ETT	70	78	43	16	-
<i>Sanfilippo</i> ⁸⁵	1991	ETT	204	75	33	ND	+
<i>Steckelberg</i> ⁶³	1991	ETT	207	38	13	13	-
<i>Rohmann</i> ⁶⁸	1992	ETE	118	42	26	21	+
<i>Heinle</i> ⁶⁵	1994	ETT	41	73	49	49	-
<i>Werner</i> ⁸⁶	1996	ETE	106	92	35	ND	+>20mm
<i>De Castro</i> ⁶⁴	1997	ETE	57	80	44	44	-
<i>Di Salvo</i> ⁶⁷	2001	ETE	176	75	37	9	+
<i>Cabell</i> ⁷⁵	2001	ETE	145	80	23	11	+
<i>Vilacosta</i> ⁶⁹	2002	ETE	211	85	33	13	+
<i>Thuny</i> ⁸⁷	2005	ETE	384	320	34	7	+

ND. No definido

Un metaanálisis reciente sobre los estudios publicados confirma el tamaño de la vegetación como factor riesgo de eventos embólicos, en algunos casos limitado a pacientes con afectación mitral o infección por *S.aureus*⁸⁸.

Respecto a la localización de la vegetación son muchos los estudios que sugieren que la localización mitral se asocia con mayor riesgo de

embolismo como el de Mugge et al⁸⁴, el mecanismo por el que esto ocurre es desconocido y en estudios más recientes no se ha encontrado esta asociación, como los realizados por Wallace et al⁸⁹ y Vilacosta et al⁶⁹.

Se ha encontrado mayor riesgo embólico en endocarditis derechas sin embargo no confirmado en estudios multivariantes ya que se trataba de estudios con pocos pacientes⁹⁰.

La afectación multivalvular también se ha asociado con mayor riesgo embólico y peor pronóstico, en el estudio de Rohmann et al⁶⁸ se objetivó que en afectación bivalvular existía un 50% de riesgo embólico y 10% de mortalidad, los factores de riesgo de embolismo en el análisis multivariante fueron afectación de válvula mitral, vegetación bivalvular y tamaño mayor a 10mm.

La relación entre riesgo embólico, tamaño de vegetación y tipo de microorganismo también ha sido ampliamente debatido, se ha relacionado *S aureus* y más recientemente *S.bovis* con incremento de riesgo embólico⁹¹.

También los estudios a este respecto han mostrado resultados discordantes, Vilacosta et al⁶⁹ encontraron relación con el tamaño de la vegetación sólo en pacientes con infección estafilocócica, mientras que en los estudios de Mugge et al⁸⁴ y Steckelberg et al⁶³.no se observó tal asociación.

El estudio de Thuny et al. un estudio multicéntrico prospectivo de una cohorte Europea que incluyo 384 pacientes valorados con ETE encontró como factores independientes asociados a embolia la infección por *S. aureus* y *S.bovis* considerando todas las embolias y las vegetaciones mayores a 10mm y con gran movilidad cuando se consideraban sólo las embolias producidas tras el inicio del tratamiento⁷⁰.

La EI fúngicas también se han descrito con mayor riesgo embólico en una revisión publicada de 270 pacientes donde se produjeron un 45% de embolias arteriales periféricas, un 17% en circulación cerebral y un 16% a nivel femoral⁹².

Otras características de la vegetación como la consistencia también han sido relacionadas con el riesgo embólico, sin embargo la gran variabilidad en su medida ha llevado a resultados contradictorios, en los estudios de Vilacosta et al⁶⁹ y De Castro et al⁶⁴ no encontraron asociación.

Se han valorado también otras características ecocardiográficas relacionando en algunos casos el incremento del tamaño de la vegetación

tras inicio del tratamiento con mayor riesgo embólico y sin haberse podido demostrar que su reducción sea relevante⁹³.

Aparte de las características ecocardiográficas, localización y microorganismo implicado se han descrito otros factores relacionados con el riesgo embólico como factores biológicos tales como anticuerpos antifosfolípidos, parámetros de coagulación y presencia células de activación endotelial mostrado por algunos estudios como factores que incrementan el riesgo embólico⁹⁴⁻⁹⁶.

En una serie que incluye 91 pacientes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos fue asociada con incremento de riesgo de eventos embólicos (62% vs 23%) probablemente por un incremento en activación de células endoteliales, anormalidad en los factores de coagulación e inhibición de mecanismos fibrinolíticos. El 14% de los pacientes presentamos niveles elevados de este anticuerpo y presentaban niveles mayores de trombina, de inhibidor de activación del plasminógeno y de factor de von Willebrand, y menos niveles de PCR. Los niveles elevados de este anticuerpo se asociaron además con vegetaciones superiores a 13mm⁹⁴.

Basado también en aspectos fisiopatológicos del proceso embólico se ha publicado un estudio sobre 145 pacientes que relaciona la presencia de metaloproteinasas de la matriz extracelular (sobretudo MMP-9), enzimas que se encargan de su degradación y que se han relacionado también con mayor riesgo embólico por mayor tendencia a la fragmentación de la vegetación cuando sus niveles son muy elevados (los niveles de MMP-9 >167ng/mL al ingreso fueron un factor de riesgo independiente en este estudio)⁹⁵ Igualmente se ha publicado también un estudio de 76 pacientes que relaciona los niveles plasmáticos de adhesinas solubles como E y P selectina que reflejan la disfunción endotelial subyacente con un mayor riesgo embólico⁹⁷.

El tratamiento antimicrobiano adecuado es la única terapia que ha demostrado reducir el riesgo embólico. Así, como se ha comentado anteriormente, el tratamiento antimicrobiano eficaz contribuye a la reducción de estas complicaciones, aunque su efecto parece que no es protector hasta transcurridos varios días, en ese periodo, sólo el tratamiento quirúrgico puede evitar que se produzcan nuevos embolismos¹⁵⁸.

En base a los conocimientos fisiopatológicos antes descritos se han diseñado estrategias de prevención de embolismos basadas algunas en el uso de antiagregantes plaquetarias⁹⁸⁻⁹⁹. Un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo sobre 115 pacientes con EI izquierda a los que se administró

ácido acetilsalicílico (AAS al altas dosis 325mg) frente a placebo, no demostró diferencias en tasa de embolismos (28,3% vs 20%) ni cambios en el tamaño de las vegetaciones, y sí una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas⁹⁸.

Un estudio posterior retrospectivo de la Clínica Mayo sobre 600 pacientes demostró una reducción del riesgo embólico en aquellos que tomaban agentes antiplaquetarios al menos 6 meses antes del ingreso (incluyendo AAS en dosis media de 81 mg/día, dipiridamol, clopidogrel y ticlopidina) de 12% respecto al 27% de los que no tomaban con una OR de 0,36⁹⁹.

Un estudio reciente de 283 pacientes encontró beneficio del tratamiento con estatinas en la reducción de eventos embólicos tras análisis propensivo y con OR 0.30⁷⁸.

Con todos estos datos la predicción del riesgo embólico para cada individuo resulta muy difícil y se necesitan nuevos estudios multicéntricos que desarrollen modelos para estratificar el riesgo permitiendo así el desarrollo de estrategias terapéuticas para evitarlos incluido indicación de cirugía temprana que ha demostrado que los reduce significativamente.

Recientemente se han diseñado dos sistemas predictivos del riesgo embólico en EI, uno francés⁷⁷ y otro italiano¹⁰⁰.

En el sistema francés seis variables fueron asociadas a mayor riesgo embólico: edad, diabetes, fibrilación auricular, embolismo antes del tratamiento antibiótico, tamaño de la vegetación e infección por *S.aureus*, con estas variables se diseñó una calculadora de riesgo que permite predecir el riesgo embólico en cada paciente de acuerdo a estas características y en cada momento evolutivo durante los primeros 6 meses. Se consideraron de alto riesgo a los que se les calculaba un riesgo >7% a los 7 días según esta calculadora, disponible on line (fr.ap-hm.fr/sites/default/files/embolic_risk_french_calculator2.xls)

El sistema italiano asignaba un punto a vegetación mayor a 13mm y un punto a presencia de *S.aureus* clasificándose de alto riesgo si tenían los dos puntos.

Estudios posteriores han demostrados que las estimaciones generados por estos sistemas mostraban una asociación significativa con el riesgo embólico aplicado a distintas poblaciones aunque no existen hasta el momento estudios que hayan validado suficientemente estos escalas. En un estudio español¹⁰¹ concluyeron que ambos modelos tienen una potencia

predictiva similar del riesgo embólico pero el sistema francés fue mejor, clasifica de modo menos erróneo a los pacientes verdaderamente de bajo riesgo. Otro estudio recientemente publicado sobre una cohorte francesa¹⁰² no pudo confirmar estos resultados, el poder predictivo de ambos fue sólo moderado y resultó más efectivo el sistema italiano sustentado principalmente en que el tamaño de la vegetación (considerado >13mm vs >10mm en el sistema francés) fue el mejor predictor de riesgo.

1.6.2 Complicaciones neurológicas:

Se producen complicaciones neurológicas sintomáticas en un 15-30% de los pacientes con EI y suelen ser consecuencia de embolizaciones desde las vegetaciones¹⁰³⁻¹⁰⁸.

La presentación clínica es variable y puede incluir múltiples síntomas o signos en el paciente aunque predominan los signos focales y los accidentes cerebrovasculares isquémicos. También se pueden producir accidentes isquémicos transitorios, hemorragia intracraneal o subaracnoidea, absceso cerebral, meningitis y encefalopatía tóxica. Hasta en el 35-60% de los pacientes detectan por técnicas de imagen episodios embólicos cerebrales clínicamente silentes¹⁰⁹.

La EI por *S.aureus*, la longitud y la movilidad de la vegetación se asocia más frecuentemente a complicaciones neurológicas¹¹⁰.

Las complicaciones neurológicas se asocian a un exceso de morbimortalidad. El diagnóstico rápido y el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado son esenciales para prevenir un primer evento

La cirugía precoz en pacientes de alto riesgo es otro de los pilares de la prevención embólica, los fármacos antitrombóticos no tienen ningún papel.

Ante cualquier sospecha de complicación neurológica se deben realizar pruebas de imagen, el TC con y sin contraste es la técnica más frecuentemente utilizada. La mayor sensibilidad de la RMN con o sin realce de gadolinio permite detectar y analizar mejor las lesiones cerebrales de pacientes con síntomas neurológicos lo que puede tener impacto en la planificación de la cirugía¹⁰⁹.

Un estudio reciente publicado en *Circulation* en 2013 por García-Cabrera et al¹⁰⁴, multicéntrico retrospectivo que incluyó a 1345 pacientes en ocho hospitales españoles analizó las complicaciones neurológicas. La mayoría de los eventos detectados fueron isquémicos (14%), encefalopatía-

meningitis (6%), complicaciones hemorrágicas (4%) y abscesos en un 1%. Se demostraron como factores de riesgo de esta complicación: vegetaciones mayores a 3cm, infección por *S.aureus*, afectación de válvula mitral y mantenimiento del tratamiento anticoagulante que se asoció principalmente con mayor incidencia de hemorragias intracraneales.

La mortalidad global fue del 30%, las complicaciones neurológicas tuvieron un impacto negativo siendo su mortalidad 45% frente al 24% de los que no habían presentado esta complicación, estando determinados por los eventos isquémicos moderados o severos y las hemorragias. El tratamiento antibiótico demostró reducción significativa de riesgo de complicaciones neurológicas posiblemente por su influencia sobre la reducción de eventos embólicos.

El mantenimiento del tratamiento anticoagulante incrementó los eventos hemorrágicos por lo que a raíz de este estudio y estudios previos como el de Tornos et al¹¹¹ se desaconseja continuar con el tratamiento anticoagulante sobre todo en casos de infección por *S.aureus* hasta al menos superada la fase de sepsis y disminuya el riesgo embólico con el tratamiento antimicrobiano.

El estudio de García- Cabrera et al¹⁰⁴. demostró que en caso de eventos isquémicos no extensos el riesgo de complicaciones postoperatorias no aumenta por lo que la cirugía debe indicarse de forma precoz (menos de 72h) demorándose a dos semanas en caso de eventos isquémicos extensos y a 4 semanas en caso de eventos hemorrágicos, como ya habían mostrado otros estudios previos¹¹²⁻¹¹⁴.

Como resumen, las recomendaciones actuales de manejo de las complicaciones neurológicas propuestas por la ESC 2015¹⁷ son las siguientes:

- Se recomienda no demorar el tratamiento quirúrgico, si estuviera indicado, tras una embolia silente o un accidente isquémico transitorio.
- Se recomienda neurocirugía o tratamiento endovascular para aneurismas infecciosos intracraneales muy grandes, que estén aumentado de tamaño o se hayan roto.
- En general se debe posponer la cirugía al menos un mes tras una hemorragia intracraneal.
- Tras un accidente cerebrovascular se debe considerar sin demora la cirugía si está indicada siempre que no haya situación de coma y se haya excluido la presencia de hemorragia craneal.

Aneurismas micóticos

Se producen por la embolización arterial hacia el espacio intraluminal o los vasa vasorum o por la ulterior propagación de infección a través de los vasos de la íntima. Son típicamente de pared fina y friable por lo que tienen gran tendencia a roturas y hemorragias. No se ha identificado ningún predictor de rotura, ni siquiera el tamaño¹¹⁵.

La localización intracraneal es la más habitual, se ha documentado una incidencia de 2-4% probablemente infraestimada ya que son en ocasiones silentes¹¹⁵.

Se presentan clínicamente como déficit neurológico focal, cefalea, confusión, crisis epiléptica, síntomas que obligan a realización de TC o RMN para su diagnóstico.

En algunos casos se resuelven con tratamiento antibiótico mientras que otros requieren intervención quirúrgica o endovascular dependiendo si hay rotura o aumento de tamaño y según la localización del lecho arterial y del estado clínico del paciente¹¹⁶.

1.6.3 Insuficiencia cardiaca.

Es la complicación más frecuentes, hasta en el 42-60% de los casos y más frecuente en la afectación de la válvula aórtica¹¹⁷. La insuficiencia cardíaca se produce como consecuencia de aparición o agravamiento de insuficiencia valvular por rotura de cuerdas de la válvula mitral, rotura de una valva, perforación o interferencia de la vegetación con el cierre de la válvula, perforación valva mitral secundaria al flujo regurgitante aórtico y con menos frecuencia por fístulas intracardiacas u obstrucción valvular.

Es la indicación más habitual para la cirugía cardiaca en la EI.

El péptido natriurético de tipo B tiene utilidad potencial en el diagnóstico y monitorización de insuficiencia cardiaca, su elevación junto con la elevación de troponinas se asocia a resultados adversos en la EI^{118, 119}.

La insuficiencia cardíaca de moderada a grave es el más importante predictor de muerte durante el ingreso, a los seis meses y al año^{120, 121}.

1.6.4 Extensión perivalvular.

Incluyen la formación de abscesos, pseudoaneurismas y fístulas intracardiacas.

Son la causa más frecuente de infección incontrolada y se asocian a mal pronóstico y alta probabilidad de cirugía¹²².

Se deben sospechar en casos de fiebre persistente o bloqueo aurículo-ventriculares de nueva aparición.

La incidencia de abscesos está en torno al 30-40%, siendo más frecuentes en las EI aórticas, la extensión perivalvular afecta más frecuentemente a la fibrosa intervalvular mitroaórtica, que además conlleva mayor riesgo de bloqueo aurículo-ventricular y en raras ocasiones estenosis extrínseca coronaria provocando un síndrome coronario agudo^{122,123}.

La formación de abscesos se asocia a incremento de riesgo de embolización y muerte. Se han relacionado algunos factores de riesgo como el tamaño de la vegetación, válvulas bicúspide o en adictos a drogas¹²⁴.

Para su diagnóstico se precisa ETE por su mayor sensibilidad.

Los pseudoaneurismas y las fístulas son complicaciones graves de la EI y se asocian a daño valvular muy grave, la formación de fístulas ocurre en un 1.6% y es el *S. aureus* el responsable en el 46% de los casos^{125, 126}.

A pesar de las altas tasas de cirugía de esta población (87%) la mortalidad hospitalaria se mantiene alta (41%), las variables asociadas a mayor mortalidad fueron la presencia de insuficiencia cardiaca moderada o severa, endocarditis protésica y tratamiento quirúrgico realizado con carácter urgente¹²⁶.

1.6.5 Abscesos esplénicos.

Es una complicación rara, que se debe sospechar ante fiebre persistente, dolor abdominal y persistencia de la bacteriemia.

En estos casos se debe realizar TC, RMN o ultrasonografía abdominales. Recientemente se ha demostrado la utilidad del PET en el diagnóstico de infección metastásica esplénica en pacientes con EI¹²⁷.

El tratamiento consiste en terapia antibiótica adecuada. Se debe considerar la esplenectomía en la rotura esplénica o los abscesos grandes que responden mal al antibiótico, y debe realizarse antes de la cirugía valvular, excepto cuando sea urgente. Raramente se realizan en el mismo acto quirúrgico. El drenaje percutáneo es una alternativa para pacientes de alto riesgo quirúrgico¹²⁸.

1.6.6 Miocarditis y pericarditis.

Las miocarditis se producen por una reacción inmunitaria y en ocasiones por formación de abscesos provocando a veces complicaciones graves como arritmias ventriculares. Se evalúan mediante ETT o RMN cardiaca.

La respuesta inflamatoria, complicaciones perianulares como roturas de fístulas o pseudoaneurismas o la propia infección pueden producir derrame pericárdico a veces graves¹²⁹.

1.6.7 Alteraciones de la conducción y arritmias

Se producen entre el 1 y 15% de los casos, su presencia se asocia a peor pronóstico y mayor mortalidad.

Se producen generalmente bloqueos auriculo-ventriculares por la propagación de la infección más allá del endocardio y generalmente van asociados a las complicaciones perivalvulares. Son más frecuentes en la afectación valvular aortica por la proximidad anatómica al tejido de conducción¹³⁰.

La aparición de fibrilación auricular es más frecuentes en pacientes de mayor edad y se asocia a mal pronóstico. Aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca y en un estudio reciente se ha asociado con mayor riesgo embólico aunque no existen estudios específicos sobre ello⁷⁷.

1.6.8 Manifestaciones osteomusculares.

Síntomas como artralgias, mialgias son frecuentes (10% y 15% respectivamente) y a veces como primera manifestación de la EI¹³¹.

A veces el dolor responde a procesos como la osteomielitis vertebral piógena que ocurre en un 4,6% de los pacientes con alta incidencia en bacteriemias estreptocócicas y estafilocócicas. Se debe realizar ante dolor óseo o de espalda RMN de columna vertebral y F-FDG PET/TC de cuerpo entero¹³².

1.6.9 Insuficiencia renal aguda.

Es una complicación frecuente, entre el 6-30% de los pacientes con EI y es un factor de riesgo independiente de mortalidad sobre todo si llega a precisar hemodiálisis¹³³.

Puede producirse por diversos factores: glomerulonefritis vasculítica, infarto renal, deterioro hemodinámico, cuadro séptico, toxicidad farmacológica o de los contrastes en pruebas de imagen.

1.7 Tratamiento antimicrobiano

La EI es una infección caracterizada por la presencia de vegetaciones relacionadas con la invasión del endocardio de las válvulas nativas o la superficie protésicas por microorganismos especialmente bacterias.

Antes del desarrollo de la antibioticoterapia era una enfermedad invariablemente fatal. Sin embargo, en la actualidad alrededor de un 80% de los pacientes sobreviven tras la aplicación de una terapéutica adecuada que en ocasiones es combinada médica y quirúrgica. En algunas circunstancias como las causadas por microorganismos muy virulentos, como *S.aureus* u hongos o en protésicas precoces la mortalidad continua siendo muy elevada a pesar del tratamiento médico quirúrgico adecuado¹³⁴,
11.

La respuesta al tratamiento depende de la erradicación completa de los organismos en el interior de la lesión valvular. La propia estructura de las vegetaciones y la elevada densidad del inóculo microbiano, que además puede estar en unas situaciones de actividad metabólica y de división celular reducidas, dificultan la acción de la mayoría de los antimicrobianos, sobretodo betalactámicos. Por ello es necesario alcanzar concentraciones muy elevadas en el interior de las vegetaciones de manera prolongada con el objetivo de evitar recidivas de la infección¹³⁵.

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 prolongado¹⁰.

La duración del tratamiento antibiótico recomendada en la mayoría de guías terapéuticas oscila entre 4-6 semanas dependiendo del

microorganismo y tipo de válvula afectada pudiéndose reducir a 2 semanas en determinados casos de buen pronóstico¹⁷. La duración del tratamiento en los pacientes sometidos a cirugía no está del todo aclarado recomendándose de forma general completar el tratamiento previsto si los cultivos intraoperatorios son negativos y volver a reiniciarlo si son positivos¹⁷.

1.7.1 Tratamiento antimicrobiano empírico:

En general, la terapia de la EI tendría que dirigirse hacia los organismos detectados en los hemocultivos, que resultan positivos en al menos el 90% de los episodios. En lo pacientes con sospecha de EI sin síntomas agudos o de gravedad la terapia empírica no es siempre necesaria, ya que el resultado de los cultivos se demora únicamente 48-72h y su conocimiento es crucial para la asignación del tratamiento de mayor utilidad.

En los casos de infección aguda grave y sospecha elevada de EI puede iniciarse una terapia empírica tras la extracción previa de al menos dos o tres muestras separadas de sangre por venopunción para los hemocultivos.

La elección de la terapia depende de varios factores.

- - El tipo de EI, nativa o protésica.
- - Lugar de infección (extrahospitalaria, EI nosocomial asociada a procedimientos diagnósticos o terapéuticos) y conocimiento de la epidemiología local sobre todo en cuanto las resistencias a los antibióticos y patógenos específicos con hemocultivos negativos.
- - Los antecedentes de la toma previa de antimicrobianos.

Las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁷ respecto a la terapia empírica se exponen en la Tabla 4:

Tabla 4. Recomendaciones de terapia empírica.

EI nativa o protésica tardía comunitaria (estafilococos, estreptococos y *Enterococcus sp*)

Antibioterapia	Dosis y vía.
Ampicilina	12g/día iv en 4-6 dosis
+	
Cloxacilina u oxacilina	12g/día iv en 4-6 dosis
+	
Gentamicina	3mg/kg/día iv o im en 1 dosis.

En alérgicos a penicilina: Vancomicina +	30-60mg/kg/día iv en 2-3 dosis
Gentamicina En caso toxicidad renal: Daptomicina	3mg/kg/día iv o im en 1 dosis. 10mg/kg cada 24h iv.

EI protésica precoz o relacionadas con atención sanitaria (estafilococos resistentes a meticilina, *Enterococcus sp.*, patógenos gram negativos no HACEK)

Antibiótico	Dosis y vía
Vancomicina +	30mg/kg/día iv en 2 dosis.
Gentamicina +	3mg/kg/día iv o im en 1 dosis
Rifampicina	900-1200mg iv u oral en 2 o 3 dosis

Tratamiento antimicrobiano dirigido:

1.7.2 Estreptococos de grupo viridans (orales) y otras especies.

Las diversas especies de estreptococos que constituyen en grupo viridans y los estreptococos del grupo D no enterococos (*S. bovis* ahora denominado *S. gallolyticus*) ocasionan la mitad de las endocarditis sobre válvulas nativas adquiridas en la comunidad y son generalmente altamente sensibles a penicilina (CMI < 0,125mg/l). Se deben tratar con Penicilina G sódica (12-18 millones U/día) o ampicilina (100-200mg/kg/día) o ceftriaxona (2gr/día) durante 4 semanas. Existe la posibilidad de régimen de 2 semanas en estas cepas muy sensibles siempre que no existan complicaciones como IC, insuficiencia valvular, alteraciones de conducción, sin metástasis sépticas y vegetaciones menores a 10mm y siempre que la fiebre haya desaparecido tras 7 días de tratamiento.

Las EI causadas por cepas de sensibilidad intermedia (CMI 0,250-2mg/l) deben ser tratado con dosis elevadas de penicilina G sódica (24 millones U/día) o ceftriaxona (2gr/día) durante 4 semanas junto a gentamicina (3 mg/kg/día) iv o im añadidos durante las primeras dos semanas.

En caso de alergia a penicilina deben tratarse con vancomicina 30mg /kg / día.

Las cepas resistentes deben tratarse como las infecciones enterocócicas¹³⁶.

1.7.3 Enterococos

En el momento actual las diversas especies de enterococo ocasionan alrededor de un 5-15% del total de las EI, afectando generalmente a las válvulas izquierdas de varones de edad avanzada con patología genitourinaria o digestiva previa. El 90% de los casos están causados por *Enterococcus faecalis* y el resto por *E.faecium* y otras especies menos frecuentes^{137, 138}.

Los *Enterococcus sp* presentan una menor sensibilidad a los antibióticos mostrando una resistencia relativa a las penicilinas de amplio espectro y a la vancomicina y total a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos utilizados a dosis estándar de tratamiento. Los valores de CMI son muy superiores en todos los antibióticos activos frente a *Enterococcus sp* por lo que son considerados siempre bacteriostáticos y han de ser utilizados de forma combinada para el tratamiento de la enfermedad.

Los patrones de sensibilidad a los antibióticos tienen gran impacto sobre la elección del tratamiento. Es necesario comprobar si existe efecto sinérgico de ampicilina con gentamicina ó estreptomina aunque esta última apenas se utiliza. Existe en los últimos años un aumento paulatino de cepas con alto de resistencia a gentamicina, sin efecto sinérgico con los betalactámicos¹³⁹.

Para la terapia de la EI causadas por cepas consideradas como sensibles y con efecto sinérgico con gentamicina, se recomienda una combinación de betalactámico, ampicilina a las dosis máxima por vía iv con gentamicina a las dosis habituales durante 4 semanas. Si la duración de la sintomatología ha sido más de tres meses o afecta a válvula mitral, protésicas o recidivantes debe prolongarse 6 semanas. En diferentes estudios se ha comprobado que la administración de gentamicina durante las primeras dos semanas del tratamiento ofrece una tasa de curación superior al 80%, con la disminución potencial de la nefrotoxicidad asociada^{140, 141, 142}. En alergia a penicilina se aconseja vancomicina más gentamicina a las dosis habituales durante 6 semanas.

El tratamiento de cepas con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos no está totalmente estandarizada, se puede usar en cepas sensibles la estreptomina asociado al betalactámico obligando a una pauta larga de estos últimos (8-12 semanas) con unas tasas de curación que no

son superiores al 50% por lo que gran número de pacientes precisan de cirugía para la curación de la enfermedad. En el momento actual se considera que la asociación de ampicilina a dosis de 2gr cada 4h con ceftriaxona a dosis de 2gr cada 12h puede ser una terapia de elección para los pacientes con EI causadas por cepas altamente resistentes a aminoglucósidos. Esta combinación se debe contemplar también en cepas sensibles a aminoglucósidos pero con riesgo de nefrotoxicidad^{142, 143}.

En el caso de cepas resistentes a vancomicina el tratamiento no está bien establecido, la teicoplanina, el linezolid o daptomicina podrían ser de utilidad en combinación con gentamicina en casos de demostrarse actividad en los estudios de sensibilidad. La combinación de daptomicina a dosis altas (10mg/kg/24h) y diferentes betalactámicos se ha mostrado eficaz en algunos casos, incluidos los causados por *E. faecium* sin otras posibilidades terapéuticas¹⁴⁴.

1.7.4 Estafilococos

Constituyen en el momento actual la etiología más frecuente. El *S. aureus* ocasiona más del 25% de los casos en las series recientes.

El éxito terapéutico en las endocarditis estafilocócicas depende de factores del paciente (incluyendo si están afectadas válvulas derechas o izquierdas, si son nativas o protésicas) y de factores relacionados con el patógeno.

La mortalidad asociada continúa siendo muy elevada superior al 25% en las formas agudas de la enfermedad especialmente en varones, en edad por encima de los 50 años, afectación de válvulas izquierdas y en aquellos con manifestaciones del sistema nervioso central^{61, 145}.

Las EI sobre válvulas nativas en estafilococos sensibles a meticilina deben tratarse con cloxacilina 12gr/día durante 4-6 semanas. En caso de alergia a penicilina o en resistentes a meticilina debe usarse vancomicina 30-60mg/kg/día durante 4-6 semanas. En estudios recientes se ha comprobado la existencia de una mayor tasa de fracasos terapéuticos con vancomicina cuando la cepa causal tiene una CMI a la vancomicina superior a 1µgr/mL por lo tanto habría que considerar una alternativa terapéutica^{146, 147}.

Recientemente se ha publicado que la daptomicina a dosis diaria de 10mg/kg de peso posee eficacia equivalente al tratamiento estándar de la bacteriemia y la endocarditis por *S.aureus* con un menor riesgo de

toxicidad renal y podría ser la alternativa en los casos de CMI a vancomicina superior a 1µgr/mL¹⁴⁸. Otra alternativa podría ser linezolid.

En la EI que afecta a válvulas protésicas en casos de estafilococos sensibles a meticilina se debe usar cloxacilina con rifampicina durante al menos 6 semanas añadiendo las dos primeras gentamicina. En caso de alergia o resistencia a meticilina se debe usar vancomicina con rifampicina durante el mismo tiempo, asociando gentamicina las dos primeras semanas^{17, 149, 150}.

1.7.5 Tratamiento antibiótico en régimen ambulatorio.

El tratamiento médico de la EI se basa como hemos visto en la administración intravenosa de antibióticos durante un periodo prolongado, de 4 a 6 semanas, hecho que condiciona estancias hospitalarias largas. Sin embargo se sabe que, en pacientes estables y con buen estado general el riesgo de aparición de complicaciones es menor tras las primeras dos semanas de tratamiento lo cuál permite finalizar el tratamiento fuera del hospital^{151, 152}. Esto supone reducción de coste y mejoría de calidad de vida en los pacientes, todo ello ha hecho que proliferen en los diferentes hospitales las unidades de día y las unidades de hospitalización a domicilio con este fin.

1.8 Tratamiento quirúrgico

En el momento actual, la cirugía valvular durante el tratamiento antibiótico es necesaria en casi la mitad de los pacientes con EI hospitalizados en centros de referencia con objetivo de evitar la mortalidad y las complicaciones asociadas.

Aunque no existen estudios prospectivos aleatorizados sobre la eficacia de la cirugía en la fase activa de la enfermedad, la cirugía precoz, cuando el paciente está todavía bajo tratamiento antibiótico se debe considerar actualmente en tres situaciones de riesgo¹⁷: la existencia de fallo cardíaco o la posibilidad de desarrollarlo en un corto espacio de tiempo consecuencia de la disfunción valvular provocada, un proceso infeccioso no controlado o una enfermedad causada por microorganismos con tratamiento antimicrobiano subóptimo y la elevada probabilidad de aparición de fenómenos embólicos^{153,154,155}.

Actualmente se recomienda realizar una consulta temprana con el cirujano cardíaco para determinar la mejor estrategia terapéutica. La identificación de pacientes que requieren una cirugía precoz suele ser difícil y es un objetivo importante del equipo cardiaco multidisciplinario¹⁵⁶.

La cirugía precoz indicada para la prevención de riesgo embólico en pacientes de alto riesgo es aún controvertida, el tamaño de la vegetación como único criterio para recomendar la cirugía se produce en muy pocas ocasiones en el momento actual.

El valor de la cirugía precoz por una vegetación grande aislada es controvertido, a su favor se han publicado dos estudios recientemente.

En el único ensayo clínico existente llevado a cabo por Kang et al¹⁵⁷. se randomizaron 76 pacientes con EI izquierdas, con enfermedad valvular significativa y vegetaciones grandes, 37 de ellos a cirugía en las primeras 48h y 39 de ellos a tratamiento convencional, de estos, 30 se operaron durante el ingreso o durante el seguimiento, el “end point” combinado de muerte por cualquier causa, evento embólico o recurrencia a los 6 meses fue del 3% en grupo de cirugía precoz y 28% en el de tratamiento convencional basado principalmente en el descenso de riesgo embólico sin embargo los pacientes estudiados tenían un riesgo bajo (jóvenes, poca morbilidad, predominio de *S.viridans*) lo que limita la aplicación de los resultados a otros pacientes. No hubo diferencias de mortalidad por cualquier causa a los 6 meses.

En el estudio observacional de Kim et al¹⁵⁸ de 132 pacientes demostró que la cirugía que se realiza en los primeros 7 días mejora el pronóstico por una reducción en el riesgo de embolismos sistémicos.

Para la decisión de operar precozmente para prevenir las complicaciones embólicas debe tenerse en cuenta además la presencia de episodios embólicos previos, otras complicaciones de la EI, el tamaño y la movilidad de la vegetación, la probabilidad de cirugía reparadora, el riesgo quirúrgico y la duración del tratamiento antibiótico, debe llevarse a cabo en los primeros días del tratamiento antibiótico ya que el riesgo se reduce drásticamente tras la primera semana de tratamiento adecuado^{17,159}.

La cirugía en algunos casos se tiene que realizar de emergencia (en las primeras 24h) o de urgencia (en pocos días, menos de 7) independientemente de la duración del tratamiento antibiótico. En otros casos la cirugía se puede posponer para permitir un tratamiento antibiótico durante una o dos semanas bajo estricta vigilancia clínica y ecocardiográfica antes de realizar el tratamiento quirúrgico electivo.

En la Tabla 5 se resumen las indicaciones y momento de la cirugía propuestas por la Sociedad Europea de Cardiología en sus Guías de 2015¹⁷.

Tabla 5. Indicaciones de cirugía.

1.8.1 Indicaciones de cirugía y su momento:

1. Insuficiencia cardíaca

- EI nativas o protésicas aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave, obstrucción o fistula que causa edema pulmonar refractario o shock.
○Cirugía emergente. Nivel de evidencia IB

- EI nativas o protésicas aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción que causa síntomas de insuficiencia cardíaca o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica.

○Cirugía urgente. Nivel de evidencia IB

2. Infección incontrolada

- Infección localmente incontrolada (abscesos, pseudoaneurismas, fístulas, vegetación que aumenta de tamaño).

○Cirugía urgente Nivel de evidencia IB

- Infección causada por hongos o microorganismos multiresistentes

○Cirugía urgente/electiva. Nivel de evidencia IC

- Fiebre y hemocultivos persistentemente positivos (más allá de 7-10 días) pese a tratamiento antibiótico adecuado y ausencia de otra causa extracardiaca que lo justifique.

○Cirugía urgente Nivel de evidencia IIaB

- EI protésica causada por estafilococos o bacterias gram negativas no HACEK.

○Cirugía urgente/electiva. Nivel de evidencia IIaC

3. Prevención de embolias

- EI nativa o protésica aórtica o mitral con vegetaciones persistentes mayores de 10mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico adecuado.

○Cirugía urgente. Nivel de evidencia IB

-EI nativa aórtica o mitral con vegetaciones mayores a 10mm asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia y riesgo operatorio bajo

○Cirugía urgente. Nivel de evidencia IIaB

-EI nativa o protésica aórtica o mitral con vegetaciones aisladas muy grandes (>30mm).

○Cirugía urgente. Nivel de evidencia IIaB

- EI nativa o protésica aórtica o mitral con vegetaciones aisladas grandes, mayores a 15mm y sin otra indicación para cirugía

○Cirugía urgente. Nivel de evidencia IIbC.

La insuficiencia cardíaca es la complicación más frecuente y representa la indicación más habitual de cirugía.

Los datos recopilados en Europa ponen de manifiesto que las indicaciones de cirugía más frecuentes son la insuficiencia cardiaca en un 60% de los casos, la sepsis refractaria (40%), las complicaciones embólicas (18%) y el tamaño de las vegetaciones (48%) estando presentes en muchos casos una combinación de diferentes situaciones clínicas¹⁶³.

1.8.2 Valoración del riesgo quirúrgico:

Existen pocos estudios que hayan evaluado la utilidad de la puntuación de riesgo quirúrgico que se usan actualmetne para la cirugía cardiaca coronaria y valvular (Euroscore II¹⁶⁴ y la escala de riesgo de la Society of Thoracic Surgeons¹⁶⁵, STS) en el contexto de la endocarditis infecciosa.

Un estudio que compara la utilidad pronóstica de estos sistemas de puntuación de riesgo de mortalidad y morbilidad tras la cirugía de EI en 146 pacientes demuestra que la escala de riesgo STS es superior en la predicción de mortalidad posoperatoria al Euroscore II¹⁶⁶.

Al igual que en estudios previos el uso preoperatorio de fármacos inotrópicos, el balón de contrapulsación intraaórtico, la cirugía de revascularización coronaria previa y la insuficiencia renal que requiere diálisis fueron predictores independientes de la mortalidad operatoria y a la largo plazo.

La mortalidad hospitalaria de los pacientes operados de urgencia o emergencia en EI aguda varía de 10 a 20% en la mayoría de las series y existe riesgo aumentado de complicaciones posoperatorias siendo las más frecuentes: coagulopatía grave que requiere tratamiento con factores de coagulación, reexploración del torax por sangrados, insuficiencia renal aguda que requiere hemodiálisis, los accidentes cerebrovasculares, el

síndrome de bajo gasto cardíaco, la neumonía y el bloqueo auriculo-ventricular con necesidad de implante de marcapasos¹⁶⁷.

1.9 Valoración pronóstica.

Aunque a mediados del siglo pasado la disponibilidad de tratamiento antibiótico y la aparición de la cirugía consiguieron una disminución considerable de la mortalidad de la EI, el pronóstico de estos pacientes no ha cambiado de forma sustancial desde entonces^{168, 169}. La explicación está en la evolución que ha sufrido esta enfermedad que ha pasado de ser una infección estreptocócica sobre válvulas nativas de paciente jóvenes a ser una infección fundamentalmente estafilocócica en personas mayores con mucha patología de base^{19, 61}.

El pronóstico de la EI está influido por cuatro factores principales: las características del paciente, la presencia o ausencia de complicaciones cardíacas y no cardíacas, el microorganismo infeccioso y los hallazgos ecocardiográficos.

La tasa de mortalidad hospitalaria varía en los diferentes estudios del 15 al 30%^{18, 19, 28, 38, 169, 170, 171}.

El estudio multinacional de la International Collaboration on Endocarditis (ICE) mostró una mortalidad cruda de 18% que se mantenía estable en todas las regiones estudiadas¹⁹.

En las series de EI sobre válvulas izquierdas del Hospital Vall d'Hebron tratadas entre 2000 y 2011, la mortalidad hospitalaria fue del 29% (el 26% en EI sobre válvulas nativas y el 39% en EI sobre válvulas protésicas). En esta serie el 30% de los fallecimientos se deben a insuficiencia cardíaca, el 20% a complicaciones neurológicas y el 10% a infección no controlada²⁸.

Hallazgos similares de mortalidad en la serie andaluza, un 30% (con un 26% entre 1984 y 1995 y el 32% entre 1996 y 2006)³⁸.

La identificación rápida de los pacientes con mayor riesgo de muerte puede ser una oportunidad para cambiar el curso de enfermedad, es decir, de ofrecer la posibilidad de realizar cirugía emergente o urgente que mejore su pronóstico¹¹².

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, complicación perianular y *S.aureus* son los que tienen mayor riesgo de muerte (llega hasta el 79%) y necesidad de cirugía en fase activa de la enfermedad^{117, 120}.

Otros predictores de evolución desfavorable en EI son los siguientes^{112, 120, 172, 173, 174}:

- Edad avanzada.
- EI en válvulas protésicas.
- Diabetes mellitus¹⁷⁵.
- Comorbilidad (fragilidad, inmunodeficiencia, enfermedad renal o pulmonar).
- Insuficiencia renal.
- Extensión moderada o grave de accidente cerebrovascular isquémico¹⁰⁴.
- Hemorragia cerebral¹⁰⁴.
- Shock séptico.
- Hongos.
- Bacilos gram negativos no HACEK.
- Hemocultivos positivos persistentes tras 48-72h de inicio del tratamiento¹⁷⁶.
- Insuficiencia valvular izquierda grave.
- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo baja.
- Hipertensión pulmonar.
- Vegetaciones grandes.
- Disfunción valvular protésica grave.
- Cierre mitral prematuro y otros signos de presiones diastólicas aumentadas.

1.9.1 Recurrencias: recaídas y reinfecciones.

El riesgo actual de recurrencia entre los supervivientes de EI varía entre un 2 y un 6%^{177, 178}.

El término recaída se refiere a un episodio repetido de EI causado por el mismo microorganismo y reinfección se usa cuando la causa un microorganismo diferente, en ocasiones difícil de establecer y en general se considera una recurrencia causada por la misma especie en los primeros 6 meses se considera recaída mientras que en episodios más tardíos se considera reinfección¹⁷⁹.

Los factores asociados a un aumento de la tasa de recaídas son los siguientes^{178, 180}:

- Tratamiento antibiótico inadecuado

- Microorganismos resistentes o de difícil tratamiento (*Brucella sp.*, *Legionella sp.*, *Clamydiophila sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Mycobacterium sp.*, *Bartonella sp.*, *Coxiella burnetti* y hongos)
- Infección polimicrobiana en adictos a drogas por vía parenteral.
- Tratamiento antimicrobiano empírico para la EI con hemocultivos negativo.
- Extensión perianular
- EI sobre válvula protésica.
- Focos de infección metastásicos persistentes.
- Resistencia a regímenes antibióticos convencionales.
- Cultivos valvulares positivos.
- Persistencia de fiebre el séptimo día posoperatorio.
- Diálisis crónica.

1.9.2 Pronóstico a corto plazo.

Tras la fase aguda de la EI el seguimiento dependerá si existe o no insuficiencia valvular grave tras la curación bacteriológica que marcará necesidad de cirugía posterior según las recomendaciones generales de cirugía valvular¹⁵⁹. El aumento de la tasa quirúrgica durante la fase aguda ha reducido la necesidad de cirugía tardía a 3-8% en las series recientes^{180, 181}.

Se debe realizar un seguimiento clínico y ecocardiográfico regular durante el primer año una vez finalizado el tratamiento. Se recomienda también tomar muestras de sangre (recuento de leucocitos, PCR) y realizar sistemáticamente hemocultivos en la visita inicial y en cualquier otro momento ante una sospecha clínica¹⁷.

1.9.3 Pronóstico a largo plazo:

En las series recientes las tasas brutas de supervivencia después de concluir el tratamiento se encuentran en un 80-90% a 1 año, un 70-80% a los 2 años y un 60-70% a los 5 años^{177, 178, 180}.

Los principales predictores de mortalidad a largo plazo son la edad avanzada, las comorbilidades, la recurrencia y la insuficiencia cardíaca sobre todo cuando no se ha podido realizar cirugía cardíaca^{177, 182, 183}.

Los pacientes que sobreviven a un primer episodio de EI tienen menor supervivencia que la población general, especialmente en los primeros años tras el alta por complicaciones tardías como insuficiencia cardíaca, recurrencias y su mayor vulnerabilidad¹⁷⁷.

En una revisión recientemente publicada³ sobre la situación actual del EI se analizan los motivos por los que los avances experimentados tanto en el diagnóstico y tratamiento no han conseguido una mejoría pronóstica significativa y proponen tres ámbitos de mejora:

- Estrategias de prevención: reducción bacteriemias hospitalarias, profilaxis antibiótica en grupos de riesgo, educación en medidas de higiene dental, cutánea.
- Diagnóstico temprano: educación a pacientes de riesgo sobre síntomas como fiebre de origen desconocido o síndrome constitucional para acudir al hospital, detección precoz de la infección en pacientes de riesgo conocido, realización de ecocardiografía temprana, test microbiológicos rápidos.
- Óptimo manejo: formación de equipos multidisciplinares para el manejo de esta enfermedad, identificación rápida de enfermos con mayor riesgo de complicaciones, traslado a centros de referencia, selección precoz de enfermos que se benefician de cirugía precoz.

1.10 Equipo Multidisciplinario de EI.

La EI es una enfermedad que por sus múltiples formas de presentación, dificultad en diagnóstico, diversidad de complicaciones, necesidades en ocasiones de cirugía precoz requiere una estrategia colaborativa en su manejo implicando a diferentes especialistas con alto grado de experiencia en su manejo y en centro de referencia.

La existencia de un equipo multidisciplinario (“heart team” de endocarditis) ha demostrado reducción de la mortalidad en EI por lo que se recomienda en las Guías actuales de práctica clínica tanto en la del 2014 de la American Heart Association¹⁸⁴ como en las de 2015 de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁷.

En España existen grupos de trabajo de amplia experiencia y con excelentes resultados¹⁸⁵.

El “heart team” de EI debe estar formado por: un especialista en enfermedades infecciosas, un microbiólogo, un cardiólogo, un especialista en imagen, un cirujano cardíaco y si es necesario un especialista en cardiopatías congénitas¹⁷.

2. JUSTIFICACIÓN.

A pesar de los avances introducidos en las últimas décadas en el manejo de la endocarditis infecciosa su mortalidad continúa siendo elevada.

Los embolismos sistémicos son la complicación extracardíaca más frecuente y con gran impacto en el pronóstico de los pacientes.

Los factores de riesgo de embolismos propuestos a lo largo de los años han sido múltiples y con resultados contradictorios, por lo que en el momento actual la predicción del riesgo individual es muy difícil.

Los estudios disponibles actualmente sobre factores de riesgos de eventos embólicos son escasos, con número limitado de pacientes, pocos de ellos multicéntricos y basados generalmente en series retrospectivas y con criterios no uniformes.

Los eventos embólicos además son fenómenos precoces en la endocarditis infecciosa, ocurriendo con mayor frecuencia en la primera semana del diagnóstico y a pesar del tratamiento antimicrobiano adecuado, por lo que sólo es posible prevenirlos mediante el tratamiento quirúrgico precoz, de ahí la importancia de poder predecir el riesgo embólico precozmente.

La cirugía precoz se recomienda actualmente en las guías internacionales de práctica clínica para la prevención de eventos embólicos sin embargo estas recomendaciones tienen aún bajo nivel de evidencia.

El desarrollo de estudios multicéntricos prospectivos, que incluyan un número elevado de pacientes, con criterios de diagnóstico y manejo uniformes puede contribuir al desarrollo de modelos predictivos de riesgo embólico. Esto podría contribuir a su prevención desde el diagnóstico y apoyar la toma de decisiones terapéuticas como una cirugía precoz con el fin de prevenirlos.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

- Objetivo principal:
Determinar los factores de riesgo de embolismos en la endocarditis infecciosa en nuestra población.

- Objetivos secundarios.
 - Conocer las características clínicas, epidemiológicas y de manejo de la endocarditis infecciosa en nuestro medio así como su evolución en las últimas tres décadas con especial referencia a las complicaciones embólicas
 - Validación en nuestra población del sistema predictivo de riesgo embólico propuesto por el grupo francés y el grupo italiano publicados recientemente.
 - Conocer el pronóstico de nuestra población mediante el análisis de las complicaciones más frecuentes y las circunstancias asociadas a la mortalidad.
 - Conocer en comportamiento de la endocarditis infecciosa en la población anciana.
 - Conocer el papel de la cirugía precoz en la prevención de riesgo embólico en nuestro medio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1 Diseño.

Estudio observacional de cohorte multicéntrico en el que se incluyeron consecutivamente todos los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa.

4.2 Población de estudio.

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados consecutivamente de endocarditis infecciosa en 7 hospitales andaluces (5 hospitales terciarios que disponen de cirugía cardíaca y 2 hospitales de especialidades) desde enero de 1984 hasta diciembre de 2015.

Estos hospitales son los centros integrantes del Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.

Los centros participantes son: Hospital Virgen Macarena, Sevilla (Centro Coordinador); Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; Hospital Virgen de las Nieves, Granada; Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; Hospital Carlos Haya, Málaga; Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva y Hospital Costa del Sol, Marbella.

El manejo de los pacientes se llevó a cabo en cada centro según el criterio del médico responsable siguiendo las recomendaciones internacionales de expertos ^{17, 159, 184}.

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

4.3 Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

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

- Edad mayor a 14 años.
- EI definidas y posibles según los criterios diagnósticos de Duke modificado.⁵⁸
- Afectación válvulas nativas o protésicas aórticas y/o mitrales.
- Estudio ecocardiográfico realizado.
- Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron:

- Las endocarditis exclusivamente derechas y las que afectaban exclusivamente a electrodos de dispositivos de electroestimulación.
- Endocarditis sobre válvulas protésicas de implantación percutánea.
- Ausencia de datos de ecocardiografía.
- Seguimiento insuficiente, menor a 6 meses.

4.4 Variables a estudiar.

Variable resultado:

Episodio de embolismo sistémico clínico determinado por la aparición de síntomas compatibles y la realización de pruebas de imagen que lo confirmasen.

Como variables independientes se consideraron:

- Edad.
- Género.
- Enfermedades asociadas: DM, HTA, dislipemia, neoplasias, insuficiencia renal crónica, ictus previo.
- Valoración de la severidad de las comorbilidades asociadas mediante el Índice de comorbilidad de Charlson¹⁸⁶.
- Cardiopatía previa, presencia de Fibrilación Auricular.
- Situación previa de Insuficiencia Cardíaca.
- Lugar de adquisición (comunitaria vs relacionada con atención sanitaria).
- Tipo de válvula afectada: nativa o protésica.
- Localización de la EI: aórtica, mitral o multivalvular.
- Tamaño de la vegetación.
- Microorganismo.
- Embolismo previo al inicio de antibioterapia.
- Desarrollo de otras complicaciones de EI (insuficiencia valvular severa, insuficiencia cardíaca, complicaciones perivalvulares).
- Fecha de inicio del tratamiento antibiótico.
- Antibioterapia
- Cirugía (indicación, realización, y momento de la misma)
- Niveles séricos de PCR
- Tratamiento previo con antiagregantes y anticoagulantes.

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

Ecocardiografía.

Se realizó en todos los casos ETT donde se recogió información sobre presencia y tamaño de la vegetación en función del diámetro mayor medido, grado de disfunción valvular o presencia o no de complicaciones perivalvulares.

La ETE estuvo disponible a partir de 1995 y fue realizada generalmente en los casos que la ecocardiografía transtorácica no fuera diagnóstica y en la mejor evaluación de las complicaciones.

Microbiología

La información se obtuvo de hemocultivos y/o cultivo de tejido valvular así como de datos de diagnóstico indirecto como serología o en su caso PCR.

Se extrajeron un mínimo de dos hemocultivos separados y procesados por los métodos habituales de cada centro.

Definiciones

Se consideró episodio embólico a los accidentes cerebrovasculares isquémicos embólicos con o sin hemorragia, embolias en grandes vasos, embolias esplénicas, infartos pulmonares, embolias renales y otros que incluyeron coronarios, arteria central de la retina, musculares e hígado.

Generalmente la confirmación se realizó con pruebas de imagen fundamentalmente TC craneal en caso de las complicaciones neurológicas.

Las manifestaciones cutáneas no fueron consideradas episodios embólicos.

No se consideraron los episodios silentes ya que no está establecido en nuestro medio el uso sistemático de pruebas de imagen para su diagnóstico.

El momento en el que se produce la embolia se estableció considerando la fecha de la embolia respecto al ingreso (antes del ingreso, en las primeras 48 horas, a la semana del ingreso o tras la primera semana) y de forma similar respecto al inicio del tratamiento antibiótico y respecto a la fecha de la cirugía si ésta se llevó a cabo.

Comorbilidades y otras complicaciones

El Índice de Charlson se evaluó al ingreso para determinar el tipo y la severidad de las comorbilidades del paciente¹⁸⁶.

La insuficiencia cardiaca fue definida de acuerdo con los criterios de Framingham¹⁸⁷ y evaluados tanto al ingreso como en la evolución.

Shock séptico fue definido por criterios estándar¹⁸⁸. Fallo renal se consideró con niveles de creatinina por encima de 1,5 mg/dl en pacientes con normofunción previa o descenso mayor al 25% en su aclaramiento de creatinina.

EI relacionada con la asistencia sanitaria.

Incluye la EI nosocomial, adquirida en el hospital, con aparición de los síntomas tras 48h de ingreso y EI nosohusial la desarrollada en relación con un procedimiento diagnóstico o terapéutico (procedimiento invasivo, hemodiálisis, quimioterapia...) o en instituciones de larga estancia.

Tratamiento antibiótico

El inicio del tratamiento antimicrobiano se indicó por el médico responsable de acuerdo con el resultado microbiológico y con las recomendaciones de las guías de consenso vigentes en cada período.

Se recogieron los datos referentes al tratamiento antibiótico, momento de inicio, fármaco utilizado, duración y posibles modificaciones a lo largo de la evolución.

Tratamiento quirúrgico

Se recogieron los datos referentes a la indicación quirúrgica, tipo de intervención y el momento en el que se realizó (durante el ingreso, precoz si se realizó en los primeros 7 días y diferida tras dos semanas de tratamiento antibiótico adecuado).

En aquellos casos que teniendo indicación, no fueron intervenidos, se recogieron los motivos de esta decisión.

El riesgo de mortalidad operatoria se determinó mediante el Euroscore II¹⁶⁴.

Mortalidad y seguimiento

Se consideró mortalidad temprana la ocurrida durante el ingreso y al mes posterior al alta y tardía la ocurrida posteriormente y directamente relacionada con la endocarditis.

El seguimiento clínico fue 6 meses con visitas al mes, a los 3 y a los 6 meses en los que se realizó al menos un estudio ecocardiográfico y hemocultivos una vez finalizado el tratamiento antibiótico.

Validación de la escala de riesgo francés e italiano en nuestra población.

Para la validación de la escala de riesgo francesa propuesta por Hubert S et al⁷⁷ en 2013, se seleccionó en primer lugar la población entre 2013 y 2015, y se calculó en cada paciente el riesgo individual de evento embólico, este sistema adjudica 1 punto a cada una de las siguientes covariables: diabetes mellitus, fibrilación auricular, vegetaciones mayores a 1cm, embolismo previo al inicio de antibioterapia e infección por *S.aureus*. A la suma de la puntuación previa, se añade la edad como covariable continua y se genera la estimación de sufrir una embolia mediante el uso de una calculadora automática facilitada on line por los autores

(fr.ap-hm.fr/sites/default/files/embolic_risk_french_calculator2.xls)

Se clasificó a los pacientes en alto riesgo embólico si tenían una probabilidad mayor a 7% a los 7 días.

Calculadora de riesgo embólico. Ejemplo de uso.

Datos al ingreso:

Clínicos

Edad (años)-----75

Diabetes (0=no; 1=si)-----1

Embolia previa (0=no; 1=si)-----1

Fibrilación auricular (0=no; 1=si)-----0

Ecocardiográficos

Vegetación 0-10mm (0=no; 1=si)-----0

Vegetación >10mm (0=no; 1=si)-----1

Microorganismos

S. aureus (0=no; 1=si)-----1

Predicción del riesgo embólico:

<u>Tiempo (días)</u>	<u>% de riesgo de embolia</u>
1	5%
2	6%
3	10%
4	13%
5	14%
6	15%
7	16%
10	18%
11	18%
12	20%
13	22%
14	24%
18	24%
19	25%
23	26%
28	27%
35	27%
47	28%
48	28%
180-----	29%

La validación de la escala italiana propuesta por Rizzi M et al.¹⁰⁰ en 2014 se realizó sobre esta misma población, esta escala asignaba un punto si el tamaño de la vegetación era mayor a 13mm y un punto a la infección por *S. aureus*, considerándose de alto riesgo los que tenían los dos puntos.

4.5 Tamaño muestral

Se analizaron de la base de datos descrita 1972 pacientes de los casos recogidos desde enero de 1984 a diciembre de 2015.

Para el análisis descriptivo de la evolución de los casos de endocarditis se dividió el periodo de estudio en tres décadas: desde 1984 a 1994, de 1995 a 2004 y de 2004 a 2015.

Para la validación del score de riesgo francés e italiano se usaron los pacientes con endocarditis infecciosa de los años 2013 a 2015, 373 pacientes.

4.6 Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo en el que se utilizaron medidas de frecuencia para variables cualitativas y medias con desviación estándar para variables cuantitativas que sigan distribución normal y mediana con rango intercuartílico en caso contrario.

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

Para determinar los factores de riesgo de embolismo se realizó el análisis univariante de las variables que sigan una distribución normal mediante t de student para variables continuas y Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para variables categóricas, en caso contrario se compararan variables continuas mediante test U de Mann-Whitney y cualitativas mediante test de Kruskal-Whallis.

Posteriormente se realizó un análisis multivariante con regresión logística de las variables con significación estadística en el análisis univariante ($p < 0,05$) y aquellas que según la literatura puedan ser predictoras de la variable resultado. Para estimar la validez del modelo de regresión logística aplicado se usó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Leshow^{189, 190} que nos permite comprobar si el modelo propuesto puede explicar lo que se observa siendo en este caso los valores por encima de 0,05 los que indican que el modelo se ajusta a la realidad ya que ésta es considerada la hipótesis nula en este caso.

Los análisis de supervivencia se realizaron mediante curvas de Kaplan-Meyer.

El rendimiento del score de riesgo establecido por el estudio francés e italiano para la predicción de evento embólico se evaluó con regresión de Cox.

La capacidad de discriminación de la escala se analizó mediante el cálculo del valor del área bajo la curva ROC, de tal forma que valores de 0,5 indica que el modelo no discrimina mejor que el azar y valores de 1 indican discriminación perfecta.

El análisis estadístico se realizó para un nivel de significación $p < 0,05$ y mediante el paquete estadístico SPSS para Window (versión 22.0).

5. RESULTADOS.

Característica generales de la población estudiada

De los 1927 casos de EI que hay recogidos de forma consecutiva en la Base Andaluza desde el año 1984 hasta el 2015 se excluyeron las endocarditis que sólo afectan a cámaras derechas, las que afectan a dispositivos endocavitarios sin afectación valvular, la afectación de dispositivos valvulares de implantación percutánea y las de localización desconocida, en total 200 casos (10,4%).

De los 1727 casos restantes se eliminaron 15 en los que no se conocía si tenían algún tipo de embolia (0,8%).

La base de datos recoge un periodo de 30 años, siendo 200 casos (12%) entre los años 1984-1994, 426 casos (25%) los recogidos entre 1995-2004 y la gran mayoría, 1086 casos (63%) entre 2005 y 2015.

Se estudiaron por tanto 1712 casos de EI diagnosticados según los criterios modificados de Duke, de los cuales se clasificaron como endocarditis definidas 1524 casos (88,4%), endocarditis posibles 188 casos (11,6%).

Los casos procedían de los siete hospitales participantes, en 372 casos (21,6%) los pacientes fueron trasladados desde otros centros hospitalarios a su hospital de referencia en cirugía cardiaca.

5.1 Datos generales:

Las características generales de la población a estudio están recogidas en la [Tabla 1](#).

La mediana de edad fue 63 años y rango intercuartílico (RIQ) de 24, estando por encima de 75 años el 19% de la población, el mayor porcentaje de casos fueron hombres, 66,4% respecto a un 33,6% de mujeres, incrementándose el porcentaje de mujeres en los mayores de 75 años hasta 46,2%.

Si analizamos la cohorte de la última década se objetiva una mediana de edad mayor, 67 años y RIQ 19 con mayor porcentaje de mayores de 75 años, el 24%.

5.1.1 Comorbilidades:

La distribución de las principales enfermedades asociadas está recogida en la *Tabla 1*

El 22% de los pacientes presentaban diabetes mellitus, el 29,6% eran hipertensos, habían tenido un ictus previo un 6,8%, tenían una enfermedad renal crónica el 13,7%, de ellos un 4% estaban en hemodiálisis y presentaban una enfermedad hepática el 9% de los pacientes.

En 1147 (67%) casos existían enfermedades de base consideradas como debilitantes, siendo la mediana del Índice de Charlson de $1 \pm 2,14$ DS con un 47% de la población con Índice de Charlson por encima de 2 puntos.

Si se analizan los pacientes de la última década el porcentaje con enfermedad debilitante fue del 75% y de pacientes con Índice de Charlson por encima de 2 fue del 58%.

Tabla 1. Características clínicas de la población global.

Características clínicas	Población global n=1712
Varón	1137(66,4%)
Mujer	575(33,6%)
Edad. Mediana (RIQ)	63 años (24)
≤75 años	1381(80,7%)
>75años	331(19,3%)
DM tipo 2	377(22%)
Con afectación de órgano diana	64(9,5%)
HTA	506(29,6%)
Dislipemia	244(14,3%)
Enfermedad vascular periférica	66(3,9%)

Características clínicas	Población global n=1712
Ictus previo	117(6,8%)
Insuficiencia renal crónica	235(13,7%)
Hemodiálisis	70(4,1%)
Enfermedad hepática	154(9%)
EPOC	197(11,5%)
Enfermedad base debilitante	1147(67%)
Índice de Charlson (media±DS)	1±2,14
≤2	901(52,6%)
>2	811 (47,4%)
Neoplasia	166(9,7%)
Metástasis	11(0,6%)
Trasplantado	11(0,6%)
Patología de colon	92(5,4%)
Fibrilación Auricular	177(10,3%)
IAM previo	65(3,8%)
Cardiopatía previa	446(26,2%)
Enfermedad valvular previa:	1021(61,7%)
Reumática	343(33%)
Degenerativa	349(34)
Mixoide/prolapso mitral	140(14%)
Congénita	140(14%)
Nativas	1258(73,1%)
Protésica precoz.	207(12%)
Protética tardía	247(15%)

Características clínicas	Población global n=1712
Aórtica	1016(59.3%)
Mitral	905(40.7%)
EI izquierdas y derechas	34(2%)
Miocardopatía	86(5%)
Valor de FE	56,18±20,32%
Clase funcional de la NYHA:	
I	167(43%)
II	167(43%)
III	39(10%)
IV	9(2%)
Episodio de EI previa	116(6,8%)
Manipulación previa	742(43,3%)

5.1.2 Condiciones predisponentes:

- Cardiopatías previas:

El 61% de los pacientes tenían cardiopatía previa, la mayor parte afectaban a válvulas nativas (73%), y el 27% a válvulas protésicas y de éstas con mayor frecuencia fueron tardías, 15% tardías vs 12% precoces.

En el 59% de los casos la válvula afectada fue la válvula aórtica, en el 52% afectó a válvula mitral y hubo un 2% donde se afectaron además las válvulas derechas generalmente la tricúspide.

La valvulopatía de base que encontramos fue en igual porcentaje de origen reumáticas y degenerativo pero analizando a lo largo de los años vemos como de forma significativa aumentan los casos de valvulopatías degenerativas frente a reumática. en la última década 26% fueron degenerativas y el 13% reumáticas, la afectación mixoide y las congénitas (principalmente válvulas bicúspides) suponen un 9% y 8% respectivamente estando estable a lo largo de los años.

Episodio de endocarditis previo:

En un 6,8% de casos existió un episodio de EI previa.

Manipulación previa:

En un número importante de casos, 742 (43,4%) se reconoce algún procedimiento diagnóstico o terapéutico como factor predisponente al episodio de endocarditis, con predominio de las manipulaciones vasculares, con 345 casos (32,9%) seguido de manipulaciones dentales 135 (13%), urinarias 111(10,6%), digestivas y cutáneas 71 (6,8%) y en menor porcentaje otras como respiratorio, ginecológico o del aparato locomotor.

El número de casos de adquisición en relación a la atención sanitaria fueron 453 (26%) pudiéndose observar un incremento a lo largo de los años, pasando del 17% en los primeros años al 28% en la última década.

5.1.3 Evolución de las características de la EI en el período de estudio.

En el análisis de las características de la población a lo largo de las tres décadas que recoge nuestro estudio (*Tabla 2*) podemos objetivar que la mediana de edad de los pacientes aumentó de una forma significativa pasando los primeros años de 47 años a 67 años en la época actual. Los pacientes a lo largo de los años presentan mayor porcentaje de enfermedades debilitantes con mayor índice de comorbilidad de Charlson teniendo en la última década un 58% de pacientes con un Índice por encima de 2 cuando inicialmente sólo el 22% superaban este valor

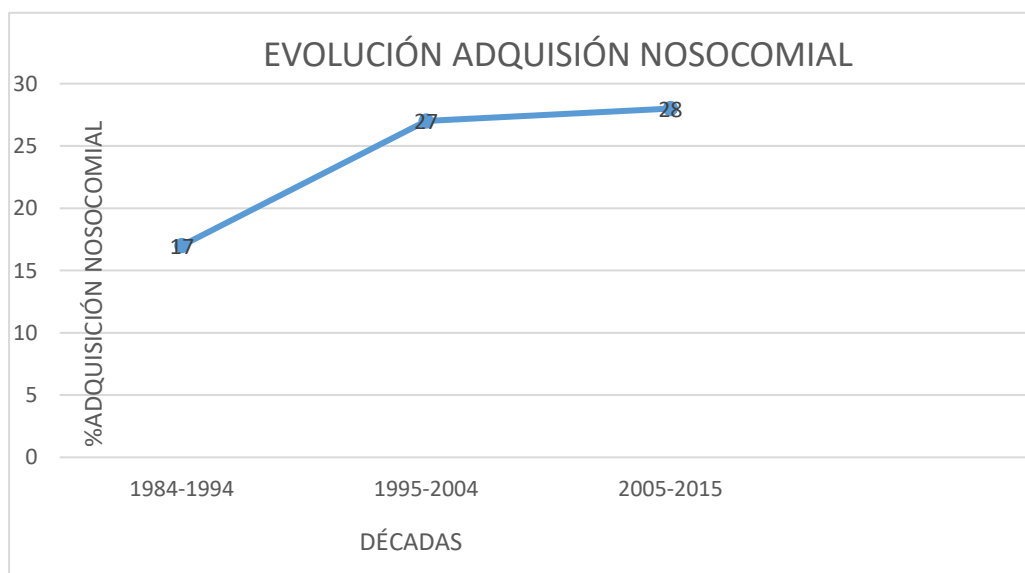
Las valvulopatías predisponentes han pasado de casi el 50% de origen reumático que han ido disminuyendo a lo largo de los años a ser actualmente en su mayoría degenerativas, en cambio, los casos de afectación mixoide y congénitas se han mantenido constantes.

Tabla 2 Características clínicas de la población a lo largo de la evolución.

	Global	1984-1994 1ªDécada	1995-2004 2ªDécada	2005-2015 3ªDécada	p
n	n=1712	n=200	n=426	n=1086	
Edad. mediana (RIQ)	63 años (24)	47 años (30)	59 años (23)	67 años (19)	p<0,01
>75 años	33 (19%)	10(5%)	46(10%)	255(24%)	p<0,01
Enfermedad debilitante	1147(67%)	92(48%)	247(58%)	781(75%)	p<0,01
Índice de Charlson (media±DS)	1±2,14	0±1,45	1±1,38	2±2,27	p<0,01
I.Charlson>2	811(46%)	42(22%)	117(27%)	613(58%)	p<0,01
Valvulopatía					
Reumática	343(33%)	88(47%)	121(30%)	132(13%)	p<0,01
Degenerativa	349(34%)	23(12%)	57(14%)	255(26%)	p<0,01
Mixoide	140(14%)	17(9%)	30(7%)	92(9%)	p=0,59
Congénita	140(14%)	21(11%)	32(8%)	87(8%)	p=0,44
Manipulación previa	742(43,3%)	92(49,2%)	156(36,7%)	478(45,9%)	p<0.01

A lo largo de los años además se ha objetivado un aumento significativo de los casos de adquisición en relación a la atención sanitaria como se refleja en la *Figura 1*.

Figura 1



Considerando también el tipo de válvula afectada, a lo largo de estas tres décadas se ha producido un incremento significativo de las infecciones sobre válvulas protésicas respecto a nativas sin que se observen diferencias estadísticamente significativas entre precoces o tardías, predominando a lo largo de los años las protésicas tardías.

Tabla 3 Tipo de válvula afectada a lo largo de la evolución.

	Global	1984-1994 1ªDécada	1995-2004 2ªDécada	2005-2015 3ªDécada	p
<u>n</u>	n=1712	n=200	n=426	n=1086	
V.nativa	1258(73%)	151(80,3%)	312(73%)	739(70,4%)	0,01
V.protésica	472(27%)	37(19,7%)	114(26,8%)	311(29,6%)	
P. precoz	207(43,8%)	12(32,4%)	48(42,1%)	142(45,7%)	0,28
P. tardía	265(56,1%)	25(67,6%)	66(57,9%)	169(54,3%)	

5.1.4 Diagnóstico.

Se realizaron hemocultivos en el 99,2% de los pacientes, en 1468 pacientes (85,7%) los hemocultivos fueron positivos y negativos en 231(13,5%).

Hubo un porcentaje de pacientes, 25% que habían tomado tratamiento antibiótico previo al ingreso.

La media de tandas de hemocultivos extraída fue $3,8 \pm 2,8$ DS tandas.

El diagnóstico se hizo por tanto mediante hemocultivos en un 85% de los casos, mediante serología en un 5%, mediante diagnóstico molecular (PCR) en un 7% y por cultivo de la válvulas cardiacas un 3% de los casos.

Al 95,7% de los casos se les realiza una ecocardiografía transtorácica, 98% de las cuales en las primeras 24h de ingreso, a un 58,4% de la población total se les hizo una ETE, el 60% de ellas en los primeros 7 días de ingreso.

Si analizamos el porcentaje de ETE realizados en las diferentes décadas y considerando que la ETE se inicia de forma global en nuestros hospitales en 1995, encontramos en la primera década (1984-1994) únicamente un 5,3%, desde 1995 a 2004 se realizaron en un 54,5% y entre 2005-2015 se realizó en un 69,1% de los casos.

En el 78,5% de los pacientes la vegetación estaba presente en el momento de la realización de la ETT y los hallazgos fueron diagnósticos de EI en el 93,4% de los casos.

Las características de la vegetación respecto a movilidad se valoró en 125 pacientes del total, catalogada de movilidad 0 en un 1,6%, 1 en 24,8%, 2 en 20,8%, 3 en 45,6% y movilidad 4 en el 7,2% de los casos.

5.1.5 Etiología.

Los agentes etiológicos se describen en la *Tabla 4*.

Los microorganismos más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* (19,6%) seguido de los *Streptococcus grupo viridans* (19%) *Staphylococcus coagulasa negativos* (16,5%) y *Enterococcus sp.* (13,6%).

Un 7,9% de las cepas de *S aureus* fueron resistentes a meticilina.

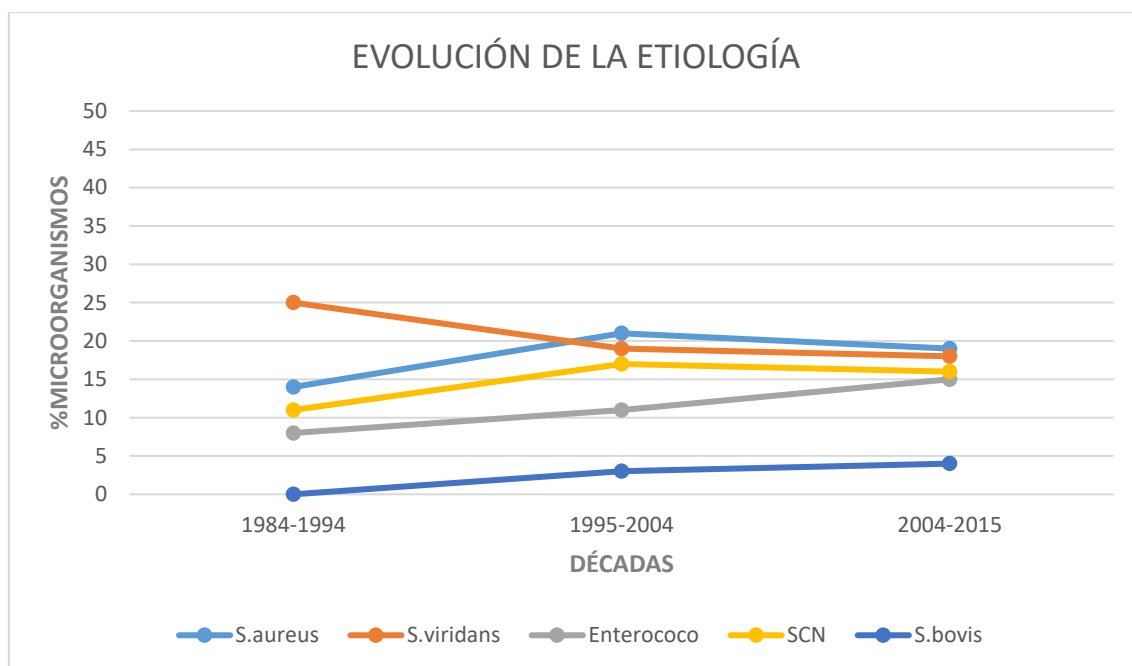
Tabla 4. Agentes etiológicos.

Microorganismos	n (%)
<i>Streptococcus sp</i>	
<i>S.viridans</i>	325 (19%)
<i>S.bovis</i>	64 (3,7%)
<i>S.agalactiae</i>	34 (2%)
... <i>S.pneumoniae</i>	24 (1,6%)
... <i>Otros streptococcus¹</i>	59 (3,5%)
<i>Staphylococcus sp</i>	
.... <i>S. aureus</i>	335 (19,6%)
..... <i>SARM</i>	137 (7,9%)
.... <i>S.coagulasa negativos</i>	283 (16,5%)
<i>Enterococcus sp</i>	233 (13,6%)
<i>Bacilos gram negativos²</i>	40 (2,3%)
<i>Grupo HACEK³</i>	23 (1,3%)
<i>Brucella spp</i>	12 (0,7%)
<i>Coxiella burnetii</i>	31 (1,8%)
<i>Hongos⁴</i>	17 (1%)
<i>Otros⁵</i>	55 (3,2%)
<i>Polimicrobiana</i>	33 (1,9%)
<i>No filiado</i>	166 (9,7%)

1. Incluye: *S. grupo D no enterococo* (3) *S. microaerófilo* (3) *Streptococcus sp* (3) *Abiotrophia sp* (2), *S.betahemolitico* (9) y *S. pyogenes* (1).
2. Incluye: *Escherichia coli*(14), *Pseudomonas aeruginosa*(8), *Salmonella entérica*(3), *Klesiella pneumoniae*(4), *Proteus mirabilis*(4), *Morganella morgani*(1), *Hafnia alvei*(1) *B cepacea*(1), *Acinetobacter*(1)
3. Incluye: *Aggregatibacter* (10), *Haemophilus parainfluenzae* (8), *Haemophilus aphrophilus* (1), *Cardiobacterium hominis* (1), *Eikenella corrodens* (1).
4. Incluye: *Candida sp* (10), *Aspergillus sp* (4), *mucor sp* (1).
5. Incluye: *Gemella spp*(6), *peptoestreptococcus sp*(4), *capnocytophaga sp*-(3), *corynebacterium* (3), *Bartonella henselae*(3), *Proponibacterium sp*(8), *Listeria monocitogenes*(3), *Aerococcus sp*(19), *Archanobacterium sp*(2), *Brevibacterium spp*-(1) *neisseria sp*(2), *Neiseria gonorrhoeae* (1), *Lactococcus sp*(2), *Micrococcus sp*(1), *Mycoplasma sp*(19), *Nocardia sp*(1).

En la *Figura 2* se detalla la evolución de las principales etiologías a lo largo de los años, en la que destaca cómo en los últimos años ha aumentado la etiología por *S.bovis* y *Enterococcus sp* ($p<0,01$) y ha disminuido la etiología por *S. grupo viridans* ($p<0,01$).

Figura 2.



La distribución de los principales microorganismos según la válvula afectada se describe en la *Tabla 5*

Tabla 5 Agentes etiológicos según la válvula afectada.

Microorganismos	V. Nativas	V. Protésicas precoces	V. Protésicas tardías
	n (%)	n (%)	n (%)
<i>S.viridans</i>	272(21,7%)	12(5,8%)	44(16,6%)
<i>S.bovis</i>	53(4,2%)	0	10(3,8%)
<i>Enterococcus sp</i>	166(13,2%)	26(12,6%)	42(15,8%)
<i>S. aureus</i>	284(22,6%)	21(10,1%)	37(14%)
SCN	124(9,9%)	100(48,3%)	64(24,2%)
BGN	32(2,5%)	3(1,4%)	5(1,9%)
Grupo HACEK	13(1%)	1(0,5%)	9(3,4%)
<i>Brucella sp</i>	12(1%)	0	0
<i>Coxiella burnetti</i>	20(1,6%)	0	12(4,5%)
Hongos	8(0,6%)	8(3,9%)	1(0,4%)
No filiado	124(9,9%)	23(11%)	19(7,2%)

En las EI sobre válvulas nativas el microorganismo predominante fue el *S.aureus* (22,6%) seguido del *S. viridans* (21,7%), en las EI sobre válvulas protésicas, en caso de las precoces hubo una mayoría de *SCN* (48,3%) seguido de *Enterococcus sp* (12,6%), en caso de protésicas tardías predominó *SCN* (24,2%), en segundo lugar el *S. viridans* (16,6%) seguido de *Enterococcus sp* (15,8%) y por último el *S. aureus* (14%).

5.2 Datos clínicos:

La duración media de los síntomas fue de dos semanas con una DS de 1,6 semanas previos al ingreso hospitalario.

Los pacientes presentaron fiebre en un 93,2% de los casos siendo generalmente una fiebre continua (55%), en menor porcentaje fiebre intermitente (33,8%) y febrícula en el 11,2% de los casos.

El soplo de nueva aparición o agravamiento de soplo previo ocurrió en el 64,6% de los casos

Los pacientes presentaron otros síntomas como disnea en el 53,8% de los casos, que en un 47% de los casos fue grado disnea grado III y IV de la NYHA.

Apareció un síndrome constitucional acompañante en el 37,5% de los casos.

Presentaron hepatomegalia al ingreso en un 21,4% y esplenomegalia en un 20.8%.

Los síntomas oftálmicos fueron poco frecuentes, 5,7% (con hemorragias conjuntivales en un 2,8% y endoftalmitis en 1% de los casos)

Las manifestaciones cutáneas aparecieron en un porcentaje de 13,8%. Aparecieron petequias en un 8,5%, nódulos de Osler en un 6,1%, manchas de Janeway en 4,3%, manchas de Roth en 4,2%, y hemorragias en astilla en un 3,6% de los casos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la clínica de presentación de fiebre, disnea o síndrome constitucional si se trataba de válvulas nativas o protésicas, el soplo sí fue más frecuente de forma significativa cuando se trata de endocarditis sobre válvula nativa.

Respecto si son endocarditis protésica precoces o tardía se encontraron diferencias respecto a la presentación clínica objetivándose febrícula con más frecuencia (un 15,4% de los casos de precoces respecto a 8,5% de las tardías) y respecto al síndrome constitucional (más frecuentes en protésicas tardías un 39,9% que en las precoces 30,7%).

Las formas de presentación según el tipo de válvula afectada se resumen en la *Tabla 6*.

Tabla 6 Síntomas según tipo de válvula afectada.

Síntomas	Nativas n=1258	Protésicas n=472	p	Precoz n=207	Tardía n=265	p
Fiebre	1158 (93,7%)	431 (91,9%)	0,19	183 (89,3%)	248 (93,9%)	0,06
Febrícula	129 (11,2%)	49 (11,4%)	0,98	28 (15,4%)	21 (8,5%)	0,03
Intermiten	390 (33,8%)	145 (33,8%)		52 (28,6%)	93 (37,7%)	
Continua	636 (55,1%)	235 (54,8%)		102 (56%)	133 (53,8%)	
Disnea	656 (52,9%)	264 (56,2%)	0,23	116 (56,6%)	148 (55,8%)	0,87
Soplo	837 (68,7%)	246 (53,6%)	<0,01	107 (53,2%)	139 (53,9%)	0,89
S.consti- tucional	457 (38,1%)	162 (35,8%)	0,37	62 (30,7%)	100 (39,9%)	0,04

5.3 Complicaciones.

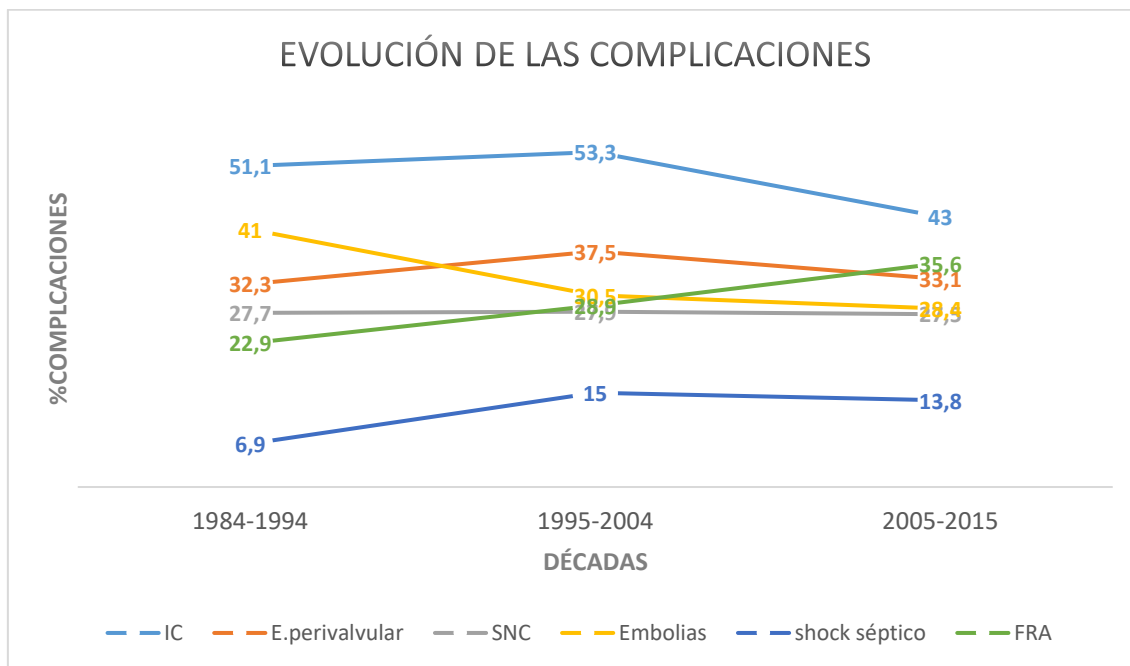
La complicación más frecuente fue la aparición de insuficiencia cardíaca lo que ocurrió en 787 pacientes (46,2%), seguido de lesiones perivalvulares que ocurrieron en 570 pacientes (33,5%) y eventos embólicos en 515 pacientes (30,1%). La afectación del sistema nervioso central se dió en 469 pacientes (27,4%), fracaso renal agudo en 552 (32,3%) y shock séptico que ocurrió en 230 pacientes (13,3%).

En el análisis del comportamiento de las complicaciones a los largo de los años destaca una reducción significativa el número de eventos embólicos ($p < 0,001$), así como una reducción en el desarrollo de insuficiencia cardíaca ($p < 0,001$). Se han mantenido estables a lo largo de los años las complicaciones del SNC y la extensión perivalvular. En

cambio se ha producido un aumento significativo del desarrollo de shock séptico ($p=0,01$) y de fracaso renal agudo ($p<0,001$).

La evolución de las complicaciones a lo largo de los años se expone en *Figura 3*

Figura 3.



5.3.1 Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca grave fue la complicación que apareció con más frecuencia, desarrollaron insuficiencia cardíaca 787 pacientes, el 46% de la población.

En un 23,2% de los pacientes fue preciso el uso de aminas, en el 17,9% la ventilación mecánica no invasiva, en un 0,6% el balón de contrapulsación y en un 3,3% de intubación oro-traqueal.

Los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación que resultaron estadísticamente significativos en el análisis univariante se especifican en la *Tabla 7*

Tabla 7 Factores de riesgo de Insuficiencia Cardíaca.

	IC n=787	No IC n=918	p
Insuficiencia aórtica grave	276(35,4%)	124(13,7%)	<0,001
Insuficiencia mitral grave	221(28,4%)	110(12%)	<0,001
Fracción eyección ventricular.	54,28±21,03%	57,80±19,61%	0,004
Rotura valva	192(24,5%)	96(10,5%)	<0,001
Dehiscencia protésica	128(16,3%)	68(7,5%)	<0,001
Extensión perivalvular	361(46%)	209(22,9%)	<0,001
Vegetaciones >1cm	560(71,2%)	566(61,2%)	<0,001
Alteracion conducción	17(12,2%)	13(6%)	0,03
Shock séptico	153(19,4%)	76(8,3%)	<0,001
Fracaso renal agudo	335(42,6%)	217(23,7%)	<0,001

En el análisis multivariante de estos factores sólo resultaron relacionadas con la aparición de IC la existencia de insuficiencia aórtica grave (OR de 6,160 IC 95% 3,016-12,580), rotura del velo valvular (OR 2,686 IC 95% 1,245-5,805), vegetaciones mayores a 1cm (OR 2,807 IC 95% 1,587-4,964) y fracaso renal agudo (OR 5,855 IC 95% 3,091-11,092).

5.3.2 Shock séptico.

Los microorganismos que con mayor frecuencia producen situación de shock séptico son los *S.aureus* que causaron el 39,6% de los casos, seguido de *SCN* (17,8%), microorganismos no filiados (8,7%), *S.viridans* (8,3%), *Enterococcus sp.* (7,4%), *BGN* (4,8%), polimicrobiana 2,6% y hongos que producen el 1,7% de las situaciones de shock. El caso de *S.bovis* no causará ningún caso de shock séptico en nuestra serie.

En el análisis multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de shock fueron significativos *S. aureus* (OR 3,302 IC 95% 2,440-4,455), el índice de Charlson mayor a 2 (OR 1,567 IC 95% 1,171-2,096) resultando como factores protectores la infección de *Enterococcus sp* (OR 0,481 IC 95% 0,281-0,824) y por *S.viridans* (OR 0,434 IC 95% 0,260-0,725). No resultaron relacionados otros factores como la edad (OR 0,98 IC 95% 0,681-1,416 y p =0,91).

5.3.3 Extensión perivalvular.

Las lesiones perivalvulares ocurrieron en 570 pacientes (33,5%), de ellos 208 pacientes presentaron un absceso que fue la lesión más frecuente (12% del total de pacientes), 73 presentaron un pseudoaneurisma (4,3%) y 53 presentaron una fístula (3,1%)

La lesión perivalvular se produce con mayor frecuencia en infecciones por *SCN* (23,9%), seguido por *S. aureus* (19,5%), *S. viridans* (18,2%), *Enterococcus sp* (10,5%), por microorganismos no filiado 9,5% y un 2% para el resto de microorganismos, *BGN*, hongos, *S. bovis* y polimicrobiana. *Tabla 8.*

La infección por *SCN* fue una factor de riesgo para afectación perivalvular, el *Enterococcus sp* y *S. bovis* resultaron ser factores protectores. Las lesiones perivalvulares se dieron en pacientes con media de edad menor y se vieron con menor frecuencia en los mayores de 75 años. Se dio además con más frecuencia cuando la válvula afectada es la válvula aórtica así como en casos de afectación protésica precoz. Fue más frecuente en relación a vegetaciones de tamaño mayor de 1cm.

Tabla 8. Análisis univariante de factores de riesgo de lesiones perivalvulares.

	Lesión perivalvular n=570	No lesión perivalvular n=1142	p
Microorganismo			
SCN	136(23,9%)	146(12,9%)	<0,001
<i>S.aureus</i>	111(19,5%)	222(19,6%)	0,94
<i>S.viridans</i>	104(18,2%)	218(19,3%)	0,61
<i>Enterococcus sp</i>	60(10,5%)	170(15%)	0,01
<i>S.bovis</i>	9(1,6%)	55(4,9%)	0,001
Hongos	7(1,2%)	10(0,9%)	0,50
Edad	58,38±15,99	60,62±16,79	<0,001
Mayores 75 años	79(13,9%)	249(22%)	<0,001
Aórticas	370(64,9%)	641(56,6%)	0,001
Mitrales.	280(35,1%)	619(43,4%)	
Nativa	342(60%)	893(78,9%)	<0,001
Protésica	228(40%)	239(21%)	<0,001
Precoz	122(53,5%)	83(34,3%)	
Tardía	106(46,5%)	157(65,7%)	
I.aórtica grave	195(34,2%)	205(18,1%)	<0,001
I.mitral grave	148(26%)	183(16,6%)	<0,001
Vegetaciones>1cm	416(73%)	705(62,3%)	<0,001

Estos factores de riesgo y factores protectores se confirmaron en el análisis multivariante salvo para la edad, sí en el caso que se analicen los mayores de 75 años.

Tabla 9. Análisis multivariante de factores de riesgo de lesiones perivalvulares.

	OR	IC 95%	p
Edad	0,993	0,985-1,001	0,71
Mayores 75 años	0,669	0,474-0,944	0,02
SCN	1,338	1,001-1,799	0,04
<i>Enterococo sp.</i>	0,694	0,497-0,970	0,03
<i>S.bovis</i>	0,425	0,205-0,881	0,02
Aórtica	1,354	1,088-1,684	0,007
Protésica	1,745	1,309-2,327	<0,001
Protésica precoz	1,885	1,280-2,774	0,001
Vegetación>1cm	1,524	1,212-1,916	<0,001

5.3.4 Complicaciones neurológicas.

En 469 pacientes (27,4%) se produjeron complicaciones a nivel del sistema nervioso central, la mayoría de ellas, 245 (14,3%) como accidentes cerebrovasculares embólicos isquémicos, seguido de encefalopatías en 160 pacientes (9,3%), meningitis 39 (2,3%), accidentes cerebrovasculares embólicos hemorrágicos en 27 pacientes (1,6%) y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no embólicos en 53 pacientes (3,1%), en 10 (0,6%) se produjeron abscesos cerebrales

Los microorganismos implicados en las complicaciones en SNC son con más frecuencia los *S.aureus* (32,6%), los *SCN* (13,4%), *S.viridans* (12,8%), *Enterococcus sp* (9,8%), etiología desconocida (9,2%), *S.bovis* (3.2%).

En el análisis univariante resultaron relacionadas con esta complicación la infección por *S.aureus*, la afectación de la válvula mitral, las endocarditis prótesicas tardías, haber presentado un ictus previo y un índice de Charlson por encima de 2. No se relacionó con otros factores como el tamaño de la vegetación ni siquiera considerando las de mayor tamaño, por encima de 3 cm, tampoco se encontró relación con la edad de los pacientes ni analizando a los mayores de 75 años.

Analizando de forma global los eventos en SNC no se vieron influidos por estar o no el paciente tomando fármacos anticoagulantes en el momento del diagnóstico (se produjeron un 29,3% de eventos en pacientes anticoagulados y un 27,7% en no anticoagulados para un $p= 0,44$).

Analizando los eventos embólicos isquémicos únicamente tampoco se encontró relación con estar anticoagulado (23,8% de eventos en pacientes anticoagulados frente al 28,1% de no anticoagulados para una $p= 0,20$). Analizando los eventos hemorrágicos a nivel del SNC totales (embólicos o no embólicos) sí se produjeron de forma más frecuente en pacientes anticoagulados (15,3% de hemorragias en anticoagulados frente al 6.9% en los no anticoagulados) para $p<0,001$.

Respecto a pacientes que estuvieran tomando fármacos antiagregantes en el momento del diagnóstico, no hubo diferencias respecto a eventos globales a nivel del SNC (24,4% en antiagregados vs 26,8% para

p=0,22), ni en eventos embólicos isquémicos (20,4% vs 21,8% para p=0,82) y tampoco para eventos hemorrágicos (6,2% vs 7,9% para p=0,54).

Tabla 10. Análisis univariante de factores de riesgo de complicaciones a nivel del SNC.

	Complicaciones neurológicas n=469	No complicaciones neurológicas n=1243	p
V. aórticas	240(51,2%)	776(62,4%)	<0,001
V. mitrales	281(48,8%)	482(37,6%)	
V. Nativa	343(73,1%)	898(72,2%)	0,71
V. Protésica	126(26,9%)	345(27,8%)	0,03
Precoz	45(35,7%)	162(46,7%)	
Tardía	81(64,3%)	184(53,3%)	
Edad	59,78±17,01	59,90±16,42	0,90
Mayores 75 años	91(19,4%)	240(19,3%)	0,96
Ictus previo	47(10%)	70(5,6%)	0,001
I.Charlson>2	244(52%)	567(45,6%)	0,01
Antiagregado	44(24,4%)	136(26,8%)	0,22
Anticoagulado	124(29,7%)	293(27,7%)	0,44
Vetaciones>1cm	320(68,2%)	810(65,2%)	0,23
>2cm	45(9,6%)	99(8%)	0,27
>3cm.	4(2,5%)	22(5,6%)	0,11
Microorganismos			
<i>S.aureus</i>	153(32,6%)	182(14,6%)	<0,001
<i>S.viridans</i>	60(12,8%)	265(21,3%)	<0,001
SCN	63(13,4%)	220(17,7%)	0,03
<i>Enterococo sp.</i>	46(9,8%)	187(15%)	0,005
<i>S.bovis</i>	15(3,2%)	49(3,9%)	0,46
Hongos.	6(1,3%)	11(0,9%)	0,46

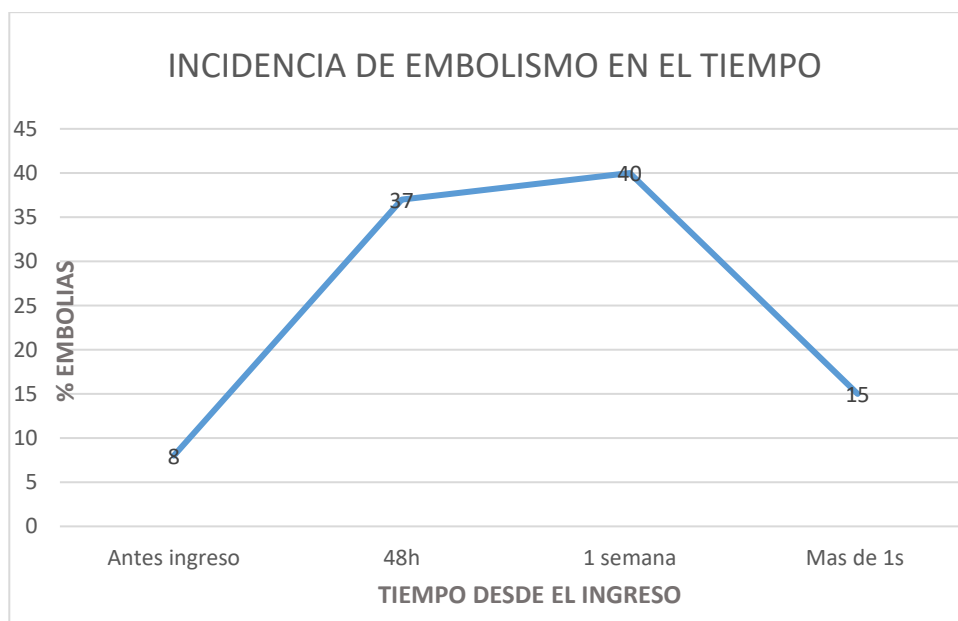
En el análisis multivariante resultaron ser factores de riesgo independientes únicamente la infección de *S.aureus* (OR 2,154 IC 95% 1,612-2,878) y afectación de la válvula mitral (OR 1,322 IC95% 1,057-1,653),

5.3.5 Complicaciones embólicas.

Se produjeron embolias sistémicas de relevancia clínica en 515 pacientes (un 30.1% de la población global), con una media de $5,53 \pm 15,20$ DS días desde ingreso, en 164 de ellos fueron en más de una localización (se registraron un total de 679 episodios embólicos) de los cuáles en su mayor parte fueron embolias a nivel del SNC (272 episodios, un 40% del total, 245 fueron episodios embólicos no hemorrágicos y 27 hemorrágicos). La segunda localización más frecuente fue la afectación de grandes vasos (96 episodios, un 14,1% del total), seguido por embolias esplénicas (94 episodios, un 13,8% del total). Se produjeron 27 episodios de infartos pulmonares embólicos (3,9%), 15 embolias renales (2,2%) y 175 episodios se catalogaron como otros (un 25% del total. que incluyó embolias coronarias, arteria central de la retina, musculares, hígado y otras).

El momento de producirse el evento embólico se consideró respecto a la fecha de ingreso y se ha representado en la *Figura 4*, 34 episodios (8,2%) se produjeron antes del ingreso, 153 episodios (36,7%) se produjeron en las primeras 48h, 164 (el 39.3%) en la primera semana y 66 episodios tras la primera semana de ingreso (sólo el 15,8%)

Figura 4



5.4 Factores predictores de embolismos sistémicos.

Se analizaron en primer lugar las características de la población según había padecido un evento embólico o no, éstas se resumen en la *Tabla 11*.

La edad fue significativamente menor en los pacientes que sufrieron un evento embólico (media de edad de $58 \pm 17,99$ años respecto a $60 \pm 15,88$ años en los pacientes que no lo sufrieron).

Se objetivó mayor porcentaje de eventos sobre válvulas nativas que protésicas.

No se objetivaron diferencias respecto a número de comorbilidades valorado por Índice de Charlson ni respecto a las enfermedades concomitante en pacientes que sufrían una embolia.

En el análisis univariante de los factores de riesgo relacionados con la aparición de eventos embólicos se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la infección por *S. aureus* y la endocarditis fúngica, para la afectación de la válvula mitral, si el paciente había presentado un episodio de EI previa y si había tenido un ictus previo.

No fue estadísticamente significativa la relación del tamaño de vegetación con la aparición del evento embólico. Analizando sólo las infecciones por *S.aureus* tampoco se encontró relación de embolia y el tamaño de la vegetación, ni siquiera seleccionando vegetaciones mayores a 2cm ($p=0,09$), tampoco se encontró relación de los eventos embólicos con el tamaño seleccionando las infecciones por *S.aureus* y la afectación de la válvula mitral ($p=0,65$).

Tabla 11. Análisis univariante de factores de riesgo de evento embólico respecto a las características clínicas.

	Embolia n=515	No embolia n=1197	p
Edad (medida±DS)	58,10±17,99	60,63± 15,88	<0,01
≤75 años	413(80,2%)	968(80,9%)	0,74
>75 años	102(19,8%)	229(19,1%)	
Sexo			0,43
Varón	335(65%)	802(67%)	
Mujer	180(35%)	395(33%)	
Tamaño vegetación			0,32
≤1cm	184(35,7%)	3398(3,2%)	
>1cm	331(64,3%)	799 (66,8%)	
≤2cm	466(90,5%)	1102(92,1%)	0,28
>2cm	49(9,5%)	95(7,9%)	
Creatinina (mg/dl)	1,27±1,31	1,40±2,20	0,39
AclaramientoCreat (CC/min)	33,01±74,21	27,88±76,30	0,48
PCR(mg/L)	110,4±107,2	98,76±94,84	0,37
VSG(mm1 ^a hora)	54,53±36,75	58,93±37,6	0,65
Indice de Charlson	1,85±2,11	2,04±2,15	0,08
Indice Charlson≤2	288(55,9%)	613(51,2%)	0,07
>2	227(44,1%)	584(48,8%)	
Enf. debilitante	349(69%)	798(67%)	0,41
Patología colon	25(11,9%)	67(13,5%)	0,56
Enf valvular previa	285(57%)	736(63,7%)	0,10

	Embolia n=515	No embolia n=1197	p
Reumática	99(20,3%)	244(21,8%)	0,50
Degenerativa	93(19,1%)	256(22,9%)	0,09
Mixoide	35(7,2%)	105(9,4%)	0,15
Congénita	45(9,2%)	95(8,5%)	0,63
Cardiopatía previa	123(24%)	323(27,1%)	0,18
Infarto agudo miocardio	15(2,9%)	50(4,2%)	0,20
Fibrilación auricular	46(8,9%)	131(11%)	0,20
DM tipo 2	112(21,7%)	265(22,1%)	0,85
HTA	145(28,2%)	361(30,2%)	0,39
Ictus previo	45(8,7%)	72(6%)	0,04
Neoplasia	43(8,4%)	123(10,3%)	0,21
Metástasis	0	11(4,1%)	0,03
Insuf. Renal crónica	62(12%)	173(14,5%)	0,21
Hemodiálisis	17(3,3%)	53(4,5%)	0,05
Enf hepática	48(9,3%)	106(8,9%)	0,76
Anticoagulado	111(24,5%)	306(29%)	0,07
Antiagregado	64(28%)	170(29,3%)	0,90
EI nosocomial	115 (22,4%)	338(28,3%)	0,003
Manipulación previa	233(45,3%)	509(42,9%)	0,42

Tabla 12. Análisis univariante de factores de riesgo de evento embólico respecto al curso clínico.

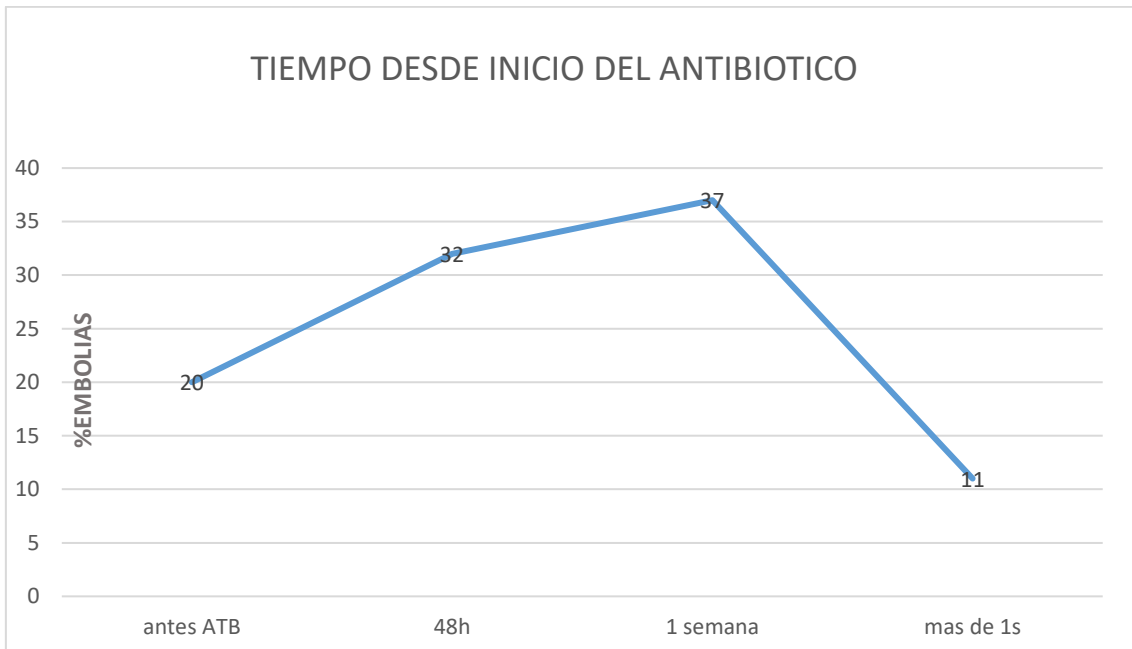
	Embolia n=515	No embolia n=1197	p
V. mitral	295(57,3%)	610(51%)	0,01
V. aórtica	274(53,2%)	742(62%)	
EI izquierdas	494(95,9%)	1184(98,9%)	<0,01
EI izquierd+derecha	21(4,1%)	13(1,1%)	
V. nativa	400(77%)	841(70,3%)	<0,01
V. protésica	115(22,3%)	356(29,7%)	<0,01
Precoz	46(8,9%)	161(13,5%)	<0,01
Tardía	69(13,4%)	196(16,4%)	0,11
Fracaso renal agudo	165(32,1%)	387(32,4%)	0,91
Fibrilación auricular	24(9,6%)	63(10%)	0,24
Sepsis grave	66(26,1%)	119(20,2%)	0,06
Shock séptico	77(15%)	153(12,8%)	0,22
Lesión perivalvular	151(29,4%)	419(35,3%)	0,01
IC	223(43,5%)	564(47,3%)	0,14
Insf Ao severa	81(15,9%)	319(27%)	<0,01
Insf Mi severa	109(21,3%)	223(18,9%)	0,06
Anomalías conducción	7 (6,6%)	23(9,2%)	0,42
Cirugía ingreso	162(31,5%)	490(41,2%)	<0,01
Cirugía diferida	30(5,8%)	67(5,6%)	
No cirugía	322(62,6%)	633(53,2%)	
Muerte hospitalaria	164(31,8%)	330(27,6%)	0,19
Recidiva	2(0,4%)	4(0,3%)	0,84

	Embolia n=515	No embolia n=1197	p
Episodio EI previa	20(3,9%)	96(8%)	<0,01
Microorganismo			
<i>S. viridans</i>	91(17,7%)	234(19,5%)	0,36
<i>S.aureus</i>	138(26,8%)	197(16,5%)	<0,01
<i>SCN</i>	76(14,8%)	207(17,3%)	0,19
<i>Enterococcus sp</i>	54(10,5%)	179(15%)	0,01
<i>S.agalactiae</i>	13(2,5%)	21(1,8%)	0,29
<i>S.bovis</i>	22(4,3%)	42(3,5%)	0,44
Hongos	9(1,7%)	8(0,7%)	0,03
HACEK	7(1,4%)	16(1,3%)	0,97

Incidencia de eventos embólicos respecto al tratamiento antibiótico.

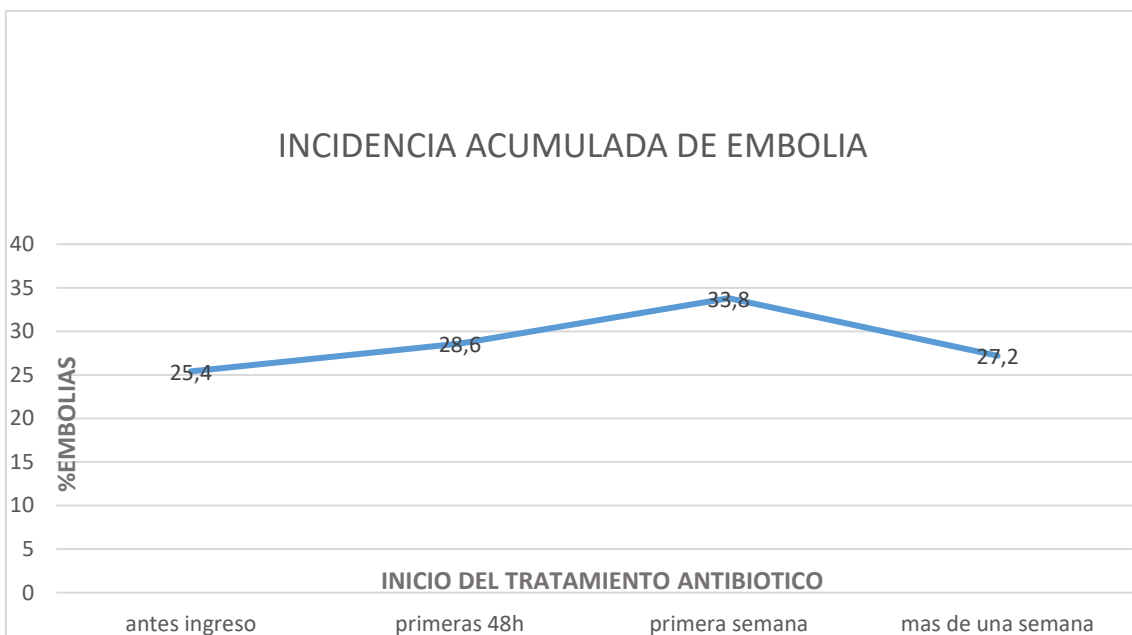
Se analizó el momento de la embolia respecto a la fecha de inicio del tratamiento antibiótico y se observó que el mayor porcentaje de casos se producían antes del inicio del tratamiento y hasta la primera semana con una reducción muy importante de casos tras esta. Un total de 84 pacientes sufren un evento embólico antes del inicio del tratamiento antibiótico (20%), el resto 337 pacientes lo tienen tras inicio el tratamiento con la siguiente distribución: 132 pacientes en las primeras 48h del inicio del antibiótico (32%), 157 pacientes durante la primera semana de inicio del tratamiento (37%) y 48 pacientes pasada la primera semana de tratamiento antibiótico (11%). En 94 episodios no era conocido el tiempo en que se produjo el embolismo.

Figura 5



La incidencia acumulada (riesgo absoluto) de embolia respecto al momento de inicio del tratamiento antibiótico aumenta a medida que el tratamiento se inicia más tarde, volviendo a bajar pasada una semana del ingreso, de tal forma que los pacientes que ingresaban ya bajo tratamiento antibiótico tenía una incidencia de embolia del 25,5%, si se iniciaba en las primeras 48h la incidencia aumentaba al 28,6%, pero si se iniciaba tras una semana de ingreso la incidencia llegaba al 33,8%.

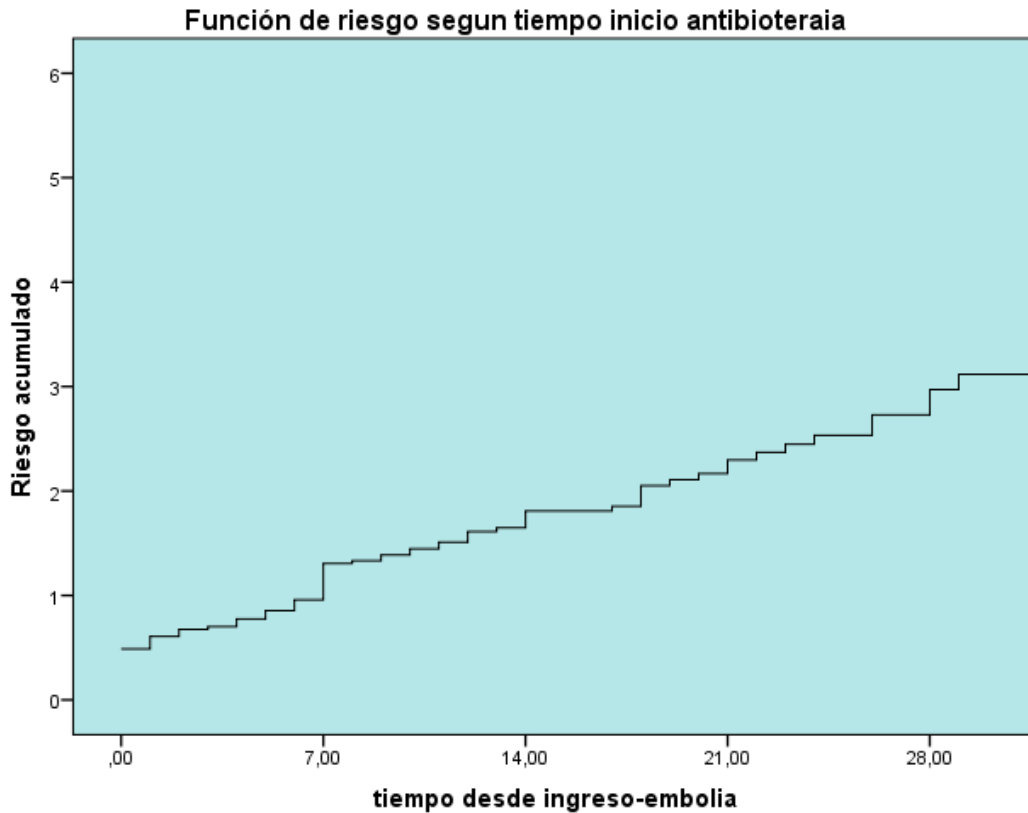
Figura 6



Valido en 806 casos (227 de los episodios de embolia) con 918 perdidos (53,2%, $p=0,31$ no significativa).

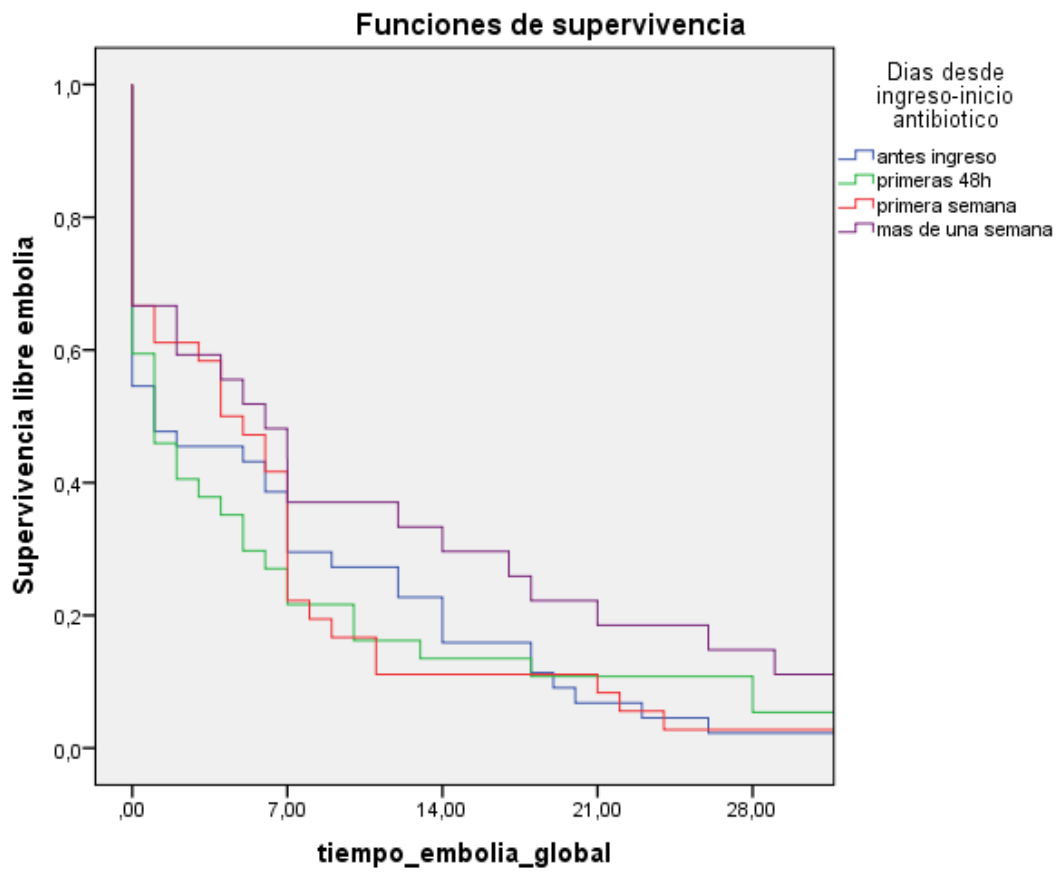
El riesgo relativo de embolia dependiendo del momento de inicio del antibiótico resulto de 1,079 con un IC 95% 0,942-1,237 siendo una $p=0,27$.

Figura 7



Esta curva de supervivencia de Kaplan-Meier está referida al tiempo de supervivencia libre de embolia

Figura 8



Análisis multivariante de los factores predictores de embolismos sistémicos en la población global.

En el análisis multivariante sólo resultaron factores de riesgo independiente para sufrir un evento embólico la infección por *S. aureus* y por hongos así como haber padecido un accidente cerebrovascular previo. La edad se mostró como un factor protector.

Tabla 13. Análisis multivariante de factores de riesgos de evento embólico.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	-0,009	0,991	0,985-0,997	0,005
Etiología <i>S.aureus</i>	0,585	1,795	1,87-2,323	<0,001
<i>Enterococcus sp</i>	-0,192	0,825	0,590-1,154	0,261
Hongos	1,081	2,948	1,115-7,796	0,029
V.mitral	0,166	1,180	0,952-1,463	0,131
Tamaño>2cm	0,072	1,075	0,740-1,563	0,704
Ictus previo	0,539	1,714	1,151-2,553	0,008

Bondad del ajuste de Hosmer y Lemeshow de 0,41

Se analizó de forma conjunta la edad e infección por *Enterococcus sp* resultando ambos factores protectores del evento embólico de forma estadísticamente significativa (OR 0,99 p=0,01 y OR 0,70 p= 0,03 respectivamente)

Se analizaron también los factores de riesgo del evento embólico antes y después de iniciar el tratamiento antibiótico, pudimos objetivar que para los eventos embólicos que se producen antes del tratamiento antibiótico la edad no supuso un factor protector, de hecho entre los pacientes que sufren una embolia antes del tratamiento hay mayor proporción de personas por encima de 75 años respecto al resto de embolias que cómo hemos visto en el análisis previo se da en pacientes más jóvenes.

Las embolias previas al tratamiento también se dan más en hombres aunque se objetiva un crecimiento del porcentaje de mujeres (paralelo al crecimiento de este porcentaje en los mayores de 75 años).

Lo embolismos fueron más frecuentes cuando el tamaño de la vegetación era mayor de 2cm sólo antes de iniciar el tratamiento antibiótico(17,9% p=0,001); una vez iniciado el mismo la frecuencia de embolismos fue menor en vegetaciones del mismo tamaño(8,3% p=0,94).

Los 15 pacientes que tenía una vegetación mayor a 2cm respecto a los que tenía vegetaciones de menor tamaño se objetivó que eran más jóvenes ($57, 40 \pm 16.68$ años vs $64,45 \pm 17,63$), sólo 1 paciente tenía más de 75 años, eran todos EI nativas y en su mayoría (93,3%) EI sobre válvula mitral, sólo una fue aórtica. No se encontraron diferencias de tamaño entre las diferentes etiologías.

El hecho de que la población que sufre las embolias antes del inicio del tratamiento antibiótico sea de mayor edad justifica también los hallazgos de mayor índice de comorbilidad de Charlson, con mayor porcentaje de diabéticos, hipertensos y dislipémicos así como encontramos en los pacientes que sufren una embolia tras el inicio del tratamiento menor porcentaje de pacientes con Índice de Charlson por encima de 2, de hipertenso, dislipémicos y menos pacientes con insuficiencia renal crónica.

Los embolismos se observaron con mayor frecuencia cuando estaba afectada la válvula mitral, antes y después del inicio del tratamiento antibiótico. El porcentaje de EI protésicas precoces resultó menor en las embolias tras tratamiento antibiótico (22,6% , $p=0,003$).

El *S. aureus* sigue siendo el microorganismo más frecuente en los pacientes que sufren eventos embólicos antes (33,3%, $p=0.001$) y después del tratamiento antibiótico (28,2%, $p<0,001$). Los hongos no produjeron embolia antes del tratamiento antibiótico, sólo se relacionan con las embolias que se producen una vez instaurado el tratamiento.

Respecto a las complicaciones fueron similares en ambos grupos salvo para shock séptico que fue más frecuentes en los pacientes con embolias tras el inicio del tratamiento.

Respecto al tratamiento quirúrgico cabe destacar que los pacientes que sufren una embolia tras el inicio del tratamiento se operan menos durante el ingreso

Tabla 14. Análisis univariante de los factores de riesgo de evento embólico antes y después del inicio de tratamiento antibiótico.

	Embolias antes del tratamiento n=84	Embolias tras el inicio del tratamiento n=337	No embolia n=1197
Edad	63,19años±17,5 p=0,06	55,8años±17,8 p<0,001	60,63años± 15,88
Edad ≤75 años >75 años	60(71,4%) 24(28,6%) p=0,02	288(85,5%) 49(14,4%) p=0,013	968(80,9%) 229(19,1%)
Sexo Varón Mujer	44(52,4%) 40(47,6%) p=0,005	229(68%) 108(32%) p=0,50	802(67%) 395(33%)
Tamaño ≤1cm >1cm p=0,89 ≤2cm >2cm p=0,001	28(33,3%) 56(66,7%) 69(82,1%) 15(17,9%) p=0,001	124(36,8%) 213(63,2%) 309(91,7%) 28(8,3%) p=0,94	398(33,2%) 799(66,8%) 1102(92,1%) 95(7,9%)
I. Charlson ≤2 >2	31(36,9%) 53(63,1%) p=0,003	203(60,2%) 134(39,8%) p=0,002	613(51,2%) 584(48,8%)
V. aórtica V. mitral	39 46,4% 45 53,6% p=0,01	176 52,2% 161 47,8% p=0,003	742 62% 455 38%
V.nativa V.protésica Precoz Tardía	62(73,8%) 22(26,2%) p=0,81 11(13,1%) p=0,77 11(13,1%) p=0,53	261(77,4%) 76(22,6%) p=0,003 29(8,6%) p=0,02 47(13,9%) p=0,38	841(70,3%) 356(29,7%) 161(13,5%) 196(16,4%)
Anticoagulados	26(32,1%) p=0,35	68(22,8%) p=0,003	306(29%)
Antiagregado	10(12,2%) p=0,12	25(26%) p=0,75	170(29,3%)

	Embolias antes del tratamiento n=84	Embolias tras el inicio del tratamiento n=337	No embolia n=1197
Adquisición nosocomial	18(21,4%) p=0,54	75(22,3%) p=0,002	338(28,3%)
FA previa	12(14,3%) p=0,22	24(7,1%) p=0,30	131(11%)
Episodio EI previa	6(7,1%) p=0,89	14(4,2%) p=0,03	96(8%)
EPOC	11(13,1%) p=0,64	40(11,9%) p=0,81	139(11,6%)
DM tipo 2	27(32,1%) p=0,02	65(19,3%) p=0,17	265 22,1%
HTA	39(46,4%) p=0,001	72(21,4%) p<0,001	361(30,2%)
Dislipemia	22(26,2%) p=0,001	29(8,6%) p<0,001	173(14,5%)
Ictus previo	7(8,3%) p=0,58	29(8,6%) p=0,15	72(6%)
Neoplasia	9(10,7%) p=0,74	30(8,9%) p=0,57	123(10,3%)
Patología colon	6(9,5%) p=0,38	13(13,3%) p=0,94	67(13,5%)
IRC	17(20,2%) p=0,19	31(9,2%) p=0,01	173(14,5%)
Hemodiálisis	3(3,6%) p=0,91	11(3,3%) p=0,38	53(4,5%)
Enf hepática	4(4,8%) p=0,16	39(11,6%) p=0,06	106(8,9%)
Fracaso renal A	34(40,5%) p=0,09	98(29,2%) p=0,17	387(32,4%)
Nueva FA	7(14,3%) P<0,001	13(10,1%) p=0,83	63(10%)
Shock séptico	8(9,5%) P=0,28	56(16,6%) p=0,05	153(12,8%)
Lesión perivalvular	29(34,5%) p=0,83	101(30,1%) p=0,13	419(35,3%)
Insuficiencia cardiaca	44(52,4%) p=0,24	145(43%) p=0,19	564(47,3%)
IAo severa	12(14,3%) p=0,04	45(13,4%) p<0,001	319(27%)

	Embolias antes del tratamiento n=84	Embolias tras el inicio del tratamiento n=337	No embolia n=1197
IM severa	24(28,6%) p=0,01	68(20,2%) p=0,68	223(18,9%)
Anomalías conducción	4(11,1%) p=0,53	2(4,2%) p=0,25	23(9,2%)
Muerte hospitalaria	27(32,1%) p=0,51	111(33%) p=0,06	330(27,6%)
Cirugía en el ingreso	27(32,1%) p=0,13	97(28,8%) p<0,001	490(41,2%)
Microorganismo			
<i>S. viridans</i>	14(16,7%) p=0,57	60(17,8%) p=0,53	234(19,5%)
<i>S. aureus</i>	28(33,3%) p=0,001	95(28,2%) p<0,001	197(16,5%)
SCN	12(14,3%) p=0,57	48(14,2%) p=0,20	207(17,3%)
<i>Enterococcus</i>	9(10,7%) p=0,42	37(11%) p=0,11	179(15%)
<i>S. agalactiae</i>	2(2,4%) p=0,79	11(3,3%) p=0,06	21(1,8%)
<i>S. bovis</i>	2(2,4%) p=0,50	11(3,3%) p=0,60	42(3,5%)
Hongos	0 p=0,34	8(2,4%) p=0,004	8(0,7%)
HACEK	1(1,2%) p=0,90	4(1,2%) p=0,78	16(1,3%)

Se analizaron también los diferentes factores predictores de eventos embólicos según el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento antibiótico, 48 horas, una semana o más allá de una semana. Este análisis aporta respecto al anterior, que las embolias que se producen pasada una semana de tratamiento, aunque el número de embolias en este grupo es pequeño (n=48), de nuevo ocurren en pacientes de mayor edad, con mayor Índice de comorbilidad de Charlson (el porcentaje que está por encima de 2 llega al 68,8% respecto a 34 y 35% de los ocurridos en 48h y 7 días). Destacando además que el porcentaje de pacientes que habían tenido un ictus previo llegó al 20% respecto al 6-8% en los otros grupos.

S.aureus fue el microorganismos más frecuente en todas las etapas salvo en las embolias producidas después de una semana de tratamiento donde los microorganismos más frecuentes fueron *estafilococos coagulasa negativos* y *Enterococcus sp* seguido de *S. aureus*. Los hongos que ya habíamos observado que producían embolias generalmente bajo tratamiento antibiótico podemos objetivar que de forma significativa están presentes en las primeras 48h.

No hubo diferencias significativas respecto a las complicaciones. Destaca un porcentaje menor de pacientes operados en las embolias producidas tras la primera semana y una mortalidad superior, que alcanza el 39,4% en los pacientes que sufren una embolia en las primeras 48h de inicio del tratamiento.

Tabla 15 Análisis univariante de factores predictores por etapas.

	Embolias antes inicio del tratamit. n=84	Embolias en las 1ª 48h n=132	Embolias en la 1ª semana n=157	Embolias tras 1ª semana n=48
Edad	63,19 años p=0,06	54,52 años p<0,001	55,25 años p<0,001	61,71 años p=0,43
Edad ≤75 años >75 años	60(71,4%) 24(28,6%) p=0,02	112(84,8%) 20(15,2%) p=0,20	138(87,9%) 19(12,1%) p=0,01	38(79,2%) 10(20,8%) p=0,79
Sexo ♂ ♀	44(52,4%) 40(47,6%) p=0,005	88(66,7%) 44(33,3%) p=0,94	112(71,3%) 45(28,7%) p=0,17	29(60,4%) 19(39,6%) P=0,37
Tamaño ≤1cm >1cm	28(33,3%) 56(66,7%) p=0,89	51(38,6%) 81(61,4%) p=0,24	58(36,9%) 99(63,1%) p=0,41	15(31,3%) 33(68,8%) p=0,68
≤2cm >2cm	69(82,1%) 15(17,9%) p=0,001	118(89,4%) 14(10,6%) p=0,33	150(95,5%) 7(4,5%) p=0,06	41(85,4%) 7(14,6%) p=0,11
I. Charlson ≤2 >2	31(36,9%) 53(63,1%) p=0,003	86(65,2%) 46(34,8%) p=0,003	102(65%) 55(35%) p=0,002	15(31,3%) 33(68,8%) p=0,002

	Embolias antes inicio del tratamit. n=84	Embolias en las 1ª 48h n=132	Embolias en la 1ª semana n=157	Embolias tras 1ª semana n=48
V. aórtica	39(46,4%)	67(50,8%)	85(54,1%)	24(50%)
V. mitral	45(53,6%) p=0,01	65(49,2%) p=0,03	72(45,9%) p=0,16	24(50%) p=0,18
V. nativa	62(73,8%)	103(78%)	121(77,1%)	37(77,1%)
V. protésica.	22(26,2%) p=0,81	29(22%) p=0,15	36(22,9%) p=0,19	11(22,9%) p=0,48
Precoz	11(13.1%) p=0,77	15(11,4%) p=0,79	8(5,1%) p=0,005	6(12,5%) p=0,93
Tardía	11(13.1%) p=0,53	14(10,6%) p=0,10	28(17,1%) p=0,39	5(10,4%) p=0,32
Adquisición nosocomial	18(21,3%) p=0,54	28(21,2%) p=0,04	32(20,4%) p=0,03	15(31,9%) P=0,62
FA previa	12(14,3%) p=0,22	9(6,8%) p=0,16	10(6,4%) p=0,08	5(10,4%) p=0,98
Episodio EI previa	6(7,1%) p=0,89	8(6,1%) p=0,73	6(3,8%) p=0,12	0 p=0,05
EPOC	11(13,1%) p=0,64	17(12,9%) p=0,60	18(11,5%) p=0,98	5(10,4%) p=0,80
DM tipo 2	27(32,1%) p=0,02	24(18,2%) p=0,26	27(17,2%) p=0,12	14(29,2%) p=0,22
HTA	39(46,4%) p=0,001	31(23,5%) p=0,11	27(17,2%) p<0,001	14(29,2%) p=0,95
Dislipemia	22(26,2%) p=0,001	11(8,3%) p=0,04	10(6,4%) p=0,003	8(16,7%) p=0,62
Ictus previo	7(8,3%) p=0,58	9(6,8%) p=0,98	10(6,4%) p=0,80	10(20,8%) p<0,001
Neoplasia	9(10,7%) p=0,74	8(6,1%) p=0,14	16(10,2%) p=0,83	6(12,5%) p=0,50
Patología colon	6(9,5%) p=0,38	2(4,9%) p=0,11	7(20%) p=0,209	4(18,2%) p=0,46
IRC	17(20,2%) p=0,19	13(9,8%) p=0,35	11(7%) p=0,03	7(14,6%) p=0,94
Hemodiálisis	3(3,6%) p=0,91	3(2,3%) p=0,50	5(3,2%) p=0,74	3(6,3%) p<0,001
Enf hepática	4(4,8%) p=0,16	16(12,1%) p=0,19	17(10,8%) p=0,40	16(12,5%) p=0,39
FRA	34(40,5%)	39(29,5%)	42(26,8%)	17(36,2%)

	Embolias antes inicio del tratamit. n=84	Embolias en las 1ª 48h n=132	Embolias en la 1ª semana n=157	Embolias tras semana 1ª n=48
	p=0,09	p=0,48	p=0,12	p=0,56
Nueva FA	7(14,3%) P<0,001	4(12,5%) p=0,93	6(8,7%) p=0,90	3(10,7%) p=0,98
Shock séptico	8(9,5%) p=0,28	28(21,2%) p=0,006	25(15,9%) p=0,33	3(6,3%) p=0,13
Lesión perivalvular	29(34,5%) p=0,83	46(34,8%) p=0,73	44(28%) p=0,12	11(23,4%) p=0,13
Insuficiencia cardiaca IAo severa	44(52,4%) p=0,24	59(44,7%) p=0,72	69(43,9%) p=0,56	17(35,4%) p=0,13
IMi severa	12(14,3%) p=0,12	16(12,3%) p=0,008	23(14,8%) p=0,01	6(12,5%) p=0,08
	24(28,6%) p=0,01	33(25,2%) p=0,33	27(17,3%) p=0,89	8(16,7%) p=0,07
Anomalías conducción	4(11,1%) p=0,53	1(4%) p=0,41	0 p=0,28	1(9,1%) p=0,91
Tratamiento Quirurgico en el ingreso	27(32,1%) p=0,13	43(32,6%) p=0,33	40(25,5%) p=0,001	14(29,9%) p=0,36
Muerte hospitalaria	27(32,1%) p=0,51	52(39,4%) p=0,05	55(35%) p=0,39	14(29,2%) p=0,66
Microorgan				
<i>S. viridans</i>	14(16,7%) p=0,57	27(20,5%) p=0,65	28(17,8%) p=0,70	5(10,4%) p=0,12
<i>S.aureus</i>	28(33,3%) p=0,001	36(27,3%) p=0,02	53(33,8%) p<0,001	6(12,5%) p=0,21
<i>SCN</i>	12(14,3%) p=0,57	15(11,4%) p=0,09	23(14,6%) p=0,50	10(20,8%) p=0,41
<i>Enterococcus</i>	9(10,7%) p=0,42	9(6,8%) p=0,01	18(11,5%) p=0,41	10(20,8%) p=0,13
<i>S.agalactiae</i>	2(2,4%) p=0,79	4(3%) p=0,37	5(3,2%) p=0,25	2(4,2%) p=0,27
<i>S.bovis</i>	2(2,4%) p=0,50	4(3%) p=0,65	4(2,5%) p=0,40	3(6,3%) p=0,35
Hongos	0 p=0,34	4(3%) p=0,01	3(1,9%) p=0,22	1(2,1%) p=0,44
HACEK	1(1,2%) p=0,90	2(1,5%) p=0,85	1(0,6%) p=0,41	1(2,1%) p=0,65

Análisis multivariante de los factores predictores de embolismos sistémicos subdividiendo la población según el momento de la embolia respecto al inicio del tratamiento antibiótico.

Se usó el mismo modelo predictivo que el aplicado a la población global.

Embolias antes del tratamiento antibiótico.

Resultaron factores de riesgo independientes en esta etapa, la infección por *S. aureus*, el tamaño de la vegetación mayor a 2cm, y la edad.

Tabla 16 Análisis multivariante de factores de riesgo de embolia antes del inicio del tratamiento antibiótico.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	0,016	1,016	1,001-1,031	0,034
Etiología <i>S.aureus</i>	0,662	1,939	1,182-3,179	0,009
<i>Enterococcus sp</i>	-0,147	0,863	0,414-1,799	0,694
Hongos	-18,35	0	0-0	0,998
Válvula mitral	0,38	1,471	0,915-2,366	0,111
Tamaño>2cm	0,906	2,475	1,355-4,519	0,003
Ictus previo	0,108	1,114	0,491-2,525	0,796

Embolias tras el inicio del tratamiento antibiótico.

Resultaron factores de riesgo en esta etapa la infección por *S.aureus* y por hongos y el haber tenido un ictus previo, en cambio la edad resultó ser un factor protector.

Tabla 17. Análisis multivariante de factores de riesgo de embolia tras el inicio del tratamiento antibiótico.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	-0,018	0,980	0,975-0,989	<0,001
Etiología <i>S.aureus</i>	0,624	1,867	1,398-2,495	<0,001
<i>Enterococcus sp</i>	0,003	1,003	0,679-1,481	0,98
Hongos	1,541	4,670	1,741-12,529	0,002
Válvula mitral	0,175	1,192	0,928-1,529	0,16
Tamaño>2cm	-0,207	0,813	0,518-1,276	0,36
Ictus previo	0,548	1,729	1,100-2,717	0,01

Embolias en las primeras 48h.

Únicamente resultó factor de riesgo en esta etapa la infección por hongos y factor protector la edad.

Tabla 18 Análisis multivariante de factores de riesgo de embolia en las primeras 48h de inicio del tratamiento.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	-0,018	0,982	0,972-0,992	<0,001
Etiología <i>S.aureus</i>	0,384	1,468	0,966-2,323	0,072
<i>Enterococcus sp</i>	0,552	0,576	0,284-1,170	0,127
Hongos	1,338	3,811	1,182-12,287	0,025
Válvula mitral	0,201	1,222	0,843-1,771	0,289
Tamaño>2cm	0,084	1,088	0,595-1,991	0,785
Ictus previo	0,240	1,272	0,619-2,615	0,513

Embolias en la primera semana de tratamiento

Los factores de riesgo en el análisis multivariante sólo fueron la etiología por *S. aureus* y factor protector la edad.

Tabla 19. Análisis multivariante de factores de riesgo de embolia en la primera semana del inicio del tratamiento.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	-0,018	0,982	0,973-0,992	<0,001
Etiología <i>S.aureus</i>	0,888	2,426	1,666-3,542	<0,001
<i>Enterococcus sp</i>	0,170	1,186	0,693-2,030	0,535
Hongos	1,237	3,447	0,935-12,711	0,063
Válvula mitral	0,062	1,064	0,756-1,497	0,722
Tamaño>2cm	-0,930	0,395	0,178-0,876	0,22
Ictus previo	0,135	1,144	0,576-2,273	0,700

Embolias tras una semana de tratamiento antibiótico.

Unicamente fue un factor de riesgo en esta etapa el haber sufrido un ictus previo.

Tabla 20 Análisis multivariante de factores de riesgo de embolia tras una semana de tratamiento.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	0,001	1,001	0,983-1,020	0,917
Etiología <i>S.aureus</i>	-0,488	0,614	0,251-1,501	0,284
<i>Enterococcus sp</i>	0,447	1,563	0,744-3,285	0,239
Hongos	0,732	2,079	0,255-16,977	0,495
Válvula mitral	0,311	1,365	0,747-2,496	0,312
Tamaño >2cm	0,653	1,921	0,819-4,509	0,134
Ictus previo	1,329	3,776	1,779-8,014	0,001

5.5 Validación del sistema predictivo francés de riesgo embólico en nuestra población.

Se calculó el riesgo embólico de nuestra población recogida entre los años 2013-2015 por el sistema francés.

Se analizaron 373 casos de EI, las características generales de esta población respecto a la global, se exponen en la **Tabla 21**, destacando que se trata de una población con mayor mediana de edad, 69 años respecto a los 63 años de la población global con un mayor porcentaje de mayores de 75 años, 30,8% respecto a 19,3%. Los porcentajes de hombres y mujeres son similares. Respecto a las comorbilidades también existen una mayor numero de paciente con Indice de Charlson mayor de 2, el 71,3% respecto al de la población general.

El mayor porcentaje de valvulopatía previa fue degenerativa. El 63% fueron EI aórticas y el 37% fueron mitrales.

El microorganismo implicado en la endocarditis fue con mayor porcentaje los *estafilococos coagulasa negativos*, seguidos del *S.aureus* y del *Enterococcus sp*.

La mortalidad de esta población fue de un 24,9% (92 pacientes) porcentaje menor a la mortalidad global que estaba en el 28,9%.

Se produjeron 111 embolismos (29,8%) con la siguiente distribución respecto a la localización: ictus embólicos no hemorrágicos 71(19%), ictus embólico hemorrágico 13(3,5%), embolismo renal 6(1,6%), embolias en grandes vasos 11(2,9%), embolias esplénicas 22(5,9%), embolias pulmonares 3(0,8%) y otros 22 (5,9%).

De total de embolias se registró que 48 (12,9%) se produjeron antes del tratamiento antibiótico y 34 después del inicio del mismo (9,1%).

Tabla 21. Características de la población incluida para validar las escalas de riesgo.

	n=373
Varón	237(63,5%)
Mujer	136(36,5%)
Edad. Mediana (RIQ)	69 años (19)
≤75 años	258(69,2%)
>75años	115(30,8%)
DM tipo 2	110(29,5%)
HTA	203(54,4%)
Dislipemia	125(33,5%)
Ictus previo	47(12,6%)
Insuficiencia renal crónica	84(22,5%)
Aclaramiento Creatinina (Cockroft-Gault)	72,12±34,74
Hemodiálisis	22(5,9%)
Enfermedad hepática	25(6,7%)
Enfermedad base debilitante	257(68,9%)
Indice de Charlson	3,3±2,5
≤2	107(28,7%)

	n=373
>2	266(71,3%)
Neoplasia	36(9,7%)
Metástasis	3(0,8%)
Trasplantado	2(0,5%)
Patología de colon	38(10,2%)
Fibrilación Auricular	89(23,9%)
IAM previo	31(8,3%)
Cardiopatía previa	163(43,7%)
Enfermedad valvular previa:	
Reumática	34(9,1%)
Degenerativa	98(26,3%)
Mixoide/prolapso mitral	23(6,9%)
Congénita	27(7,2%)
V.Aórtica	235(63%)
V.Mitral	138(37%)
V. Nativas	237(63,5%)
V. Protésica precoz.	70(18,8%)
V. Protética tardía	66(18%)
Miocardopatía	45(12,1%)
Valor de Función ventricular	60,79±9,7%
Clase funcional de la NYHA:	
I	98(26,3%)
II	79(21.2%)
III	15(4%)
IV	3(0,8%)
Episodio de EI previa	26(7%)

	n=373
Manipulación previa	163(43,7%)
Microorganismos	
<i>Streptococcus sp</i>	
<i>S.viridans</i>	63(16,9%)
<i>S.bovis</i>	17(4,6%)
<i>S.agalactiae</i>	6(1,6%)
Otro streptococcus ₁	11(2,9%)
<i>Staphylococcus sp</i>	
..... <i>S. aureus</i>	75(20,1%)
.....SARM	42
<i>Enterococcus sp</i>	62(16,6%)
<i>S.coagulasa negativos</i>	82(22%)
<i>Bacilos gram negativos</i> ₂	6(1,6%)
Grupo HACEK ₃	7(1,9%)
<i>Coxiella burnetii</i>	4(1,1%)
Hongos ₄	3(0,8%)
Otros ₅	9(2,4%)
No filiado	27(7,2%)

Incluye: S. grupo D no enterococo (3) S. microaerófilo (3) S sp(3)

Para la validación de la escala de riesgo francesa en nuestra población, en primer lugar se comprobó si las variables propuestas por estos autores eran predictoras de embolismos en nuestra población, resultando que ninguna de estas variables se asoció con mayor frecuencia de embolismos.

Tampoco resultaron predictores otras variables como la afectación de la válvula mitral, endocarditis por *Enterococcus sp* no por hongos que sí lo fueron en la población global.

Tabla 22. Análisis univariante de factores de riesgo de embolia.

	EMBOLIA n=111	NO EMBOLIA n=262	p
Edad. Media±DS	65,23 años± 16,77	65,71 años± 13,63	0,77
Edad			0,15
≤75 años	71(64%)	187(71,4%)	
>75 años	40(36%)	75(28,6%)	
DM tipo 2	33(29,7%)	77(29,4%)	0,94
FA	20(18%)	69(26,4%)	0,08
Tamaño Vegetación			
≤1cm	38(34,2%)	94(35,9%)	0,76
>1cm	73(65,8%)	168(64,1%)	
Tamaño			0,83
≤2cm	102(91,9%)	239(91,2%)	
>2cm	9(8,1%)	23(8,8%)	
Microorganismo			
<i>S. aureus</i>	25(22,5%)	50(19,1%)	0,44
<i>S. viridans</i>	19(17,1%)	44(16,8%)	0,93
SCN	26(23,4%)	56(21,4%)	0,66
<i>Enterococcus sp</i>	13(11,7%)	49(18,7%)	0,09
<i>S. agalactiae</i>	3(2,7%)	3(1,1%)	0,27
<i>S. bovis</i>	7(6,3%)	10(3,8%)	0,29
Hongos	1(0,9%)	2(0,8%)	0,89
HACEK	3(2,7%)	4(1,5%)	0,44

V. Aórtica	65(58,6%)	170(64,9%)	0,24
V mitral	46(41,4%)	92(35,1%)	
V. nativa	77(69,4%)	160(61,1%)	0,12
V. protésica	34(30,6%)	102(38,9%)	
Indice Charlson≤2	40(36%)	67(25,6%)	0,04
>2	71(64%)	195(74,4%)	
Ictus previo	16(14,4%)	31(11,8%)	0,49

Se aplicó el modelo de regresión multivariante propuesto por este grupo, para las mismas variables antes del inicio del tratamiento antibiótico y después del inicio del tratamiento antibiótico considerando además la

variable que proponen de haber tenido una embolia antes del tratamiento como predictor para nueva embolia tras el mismo.

Tabla 23 Análisis multivariante propuesto de predicción de riesgo embólico en la población estudiada

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	0,008	1,001	0,986-1,018	0,85
DM tipo 2	0,254	1,034	0,628-1,701	0,89
FA	0,294	0,602	0,338-1,072	0,08
Tamaño>1cm	0,240	1,112	0,695-1,779	0,65
Etiología <i>S.aureus</i>	0,278	1,217	0,706-2,098	0,47

Tabla 24 Análisis multivariante de los eventos embólicos antes del inicio del tratamiento antibiótico

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	-0,005	0,995	0,972-1,019	0,67
DM tipo 2	-0,467	0,627	0,260-1,513	0,29
FA	-0,346	0,476	0,273-1,832	0,70
Tamaño>1cm	0,051	1,053	0,499-2,221	0,89
Etiología <i>S.aureus</i>	0,544	1,723	0,782-3,797	0,17

Tabla 25 Análisis multivariante de los eventos embólicos tras el inicio del tratamiento antibiótico.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	-0,012	0,988	0,967-1,009	0,26
DM tipo 2	0,518	1,678	0,871-3,233	0,12
FA	-0,419	0,658	0,287-1,508	0,32
Tamaño>1cm	0,213	1,238	0,642-2,384	0,52
Etiología <i>S.aureus</i>	0,046	1,047	0,493-2,225	0,90

Analizamos también los factores de riesgo para evento embólico tras el inicio del tratamiento antibiótico considerando también la variable introducida por el grupo francés de haber sufrido una embolia antes del mismo, sin embargo este hecho no ocurrió en ningún caso de nuestra población.

Tabla 26. Análisis multivariante incluyendo embolia previa.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	-0,014	0,985	0,964-1,008	9,98
DM tipo 2	0,483	1,622	0,836-3,146	0,15
FA	-0,446	0,640	0,279-1,471	0,29
Tamaño >1cm	0,233	1,262	0,652-2,444	0,49
Etiología <i>S.aureus</i>	0,117	1,124	0,524-2,409	0,76
Embolia previa	-19,45	0	0	0,99

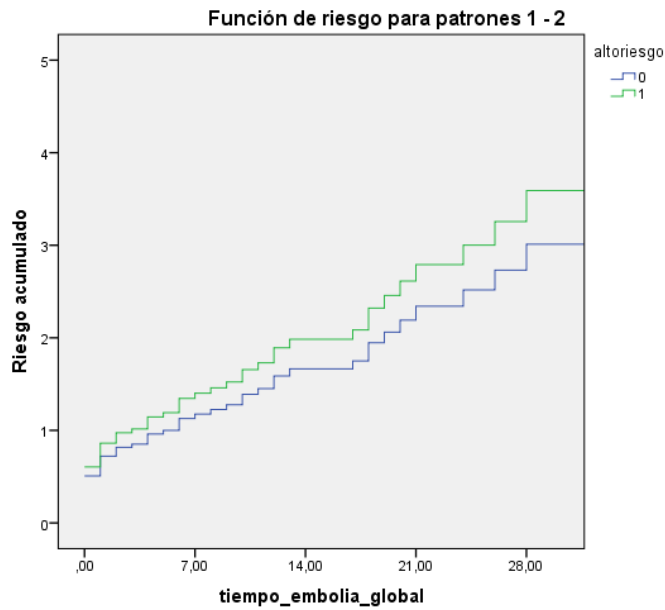
Calculamos en nuestra población el score de riesgo según el sistema francés clasificando como alto riesgo embólicos a los pacientes con un score >7%.

Fueron clasificados por este sistema como alto riesgo 81 pacientes, un 21,7% de la población, de los cuáles 24 (29,6%) tuvieron embolismos, 57 (70,4%) no tuvieron embolia. De los pacientes que habían sufrido un embolismo, 111 (29,7%) en nuestra población, 87 (78,4%) fueron clasificados como bajo riesgo y solo 24 (21,6%) fueron clasificados realmente como alto riesgo.

El rendimiento del sistema para la predicción de embolismo se evaluó con regresión de Cox.

Las estimaciones generadas por el sistema francés no mostraron asociación significativa con el riesgo embólico (*HR* de 1,192 IC 95% 0,676-2,103, $p=0,54$) en nuestra población.

Figura 9



Considerando sólo los eventos embólicos antes del tratamiento antibiótico, que fueron 34, se clasificaron como alto riesgo 10 (29,4%) y como bajo 24 (70,6%). Los pacientes con embolias tras inicio de tratamiento antibiótico fueron 48, se clasificaron como alto riesgo 8 (16,7%) y como bajo riesgo 40 (83,3%)

Tener el score francés de alto riesgo predijo el evento embólico antes de iniciar el tratamiento antibiótico mejor con un HR de 2,052 e IC 95% 0,947-4.445) quedando cercano a la significación estadística $p=0,06$.

En el caso del riesgo de embolia tras iniciar el tratamiento no fue bien estimado por este score en nuestra población (HR 0,696 IC95% 0,289-1,677, $p=0,41$)

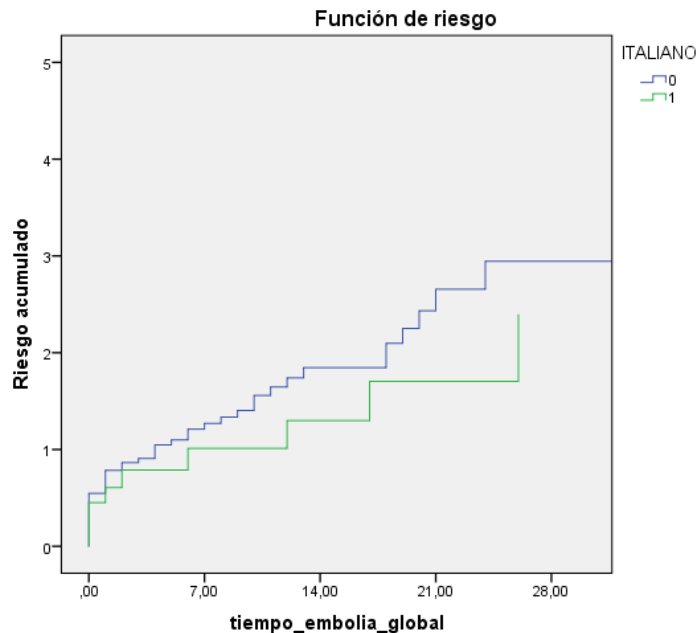
Validación de la escala de riesgo italiana en nuestra población.

Según la escala italiana fueron clasificados como de alto riesgo 37 pacientes (10%) del total de la población y de bajo riesgo el resto.

Analizando los pacientes que sufren una embolia que fueron 111(29,7%), fueron clasificados de alto riesgo 15 de ellos (13,5%) y de bajo riesgo 96 (86,5%). De los pacientes clasificados como alto riesgo por esta escala sufrieron una embolia 15(40,5%).

Las estimaciones generadas por el sistema italiano no mostraron asociación significativa con el riesgo embólico (HR de 0,859 IC 95% 0,447-1,649, $p=0,64$) en nuestra población.

Figura 10.



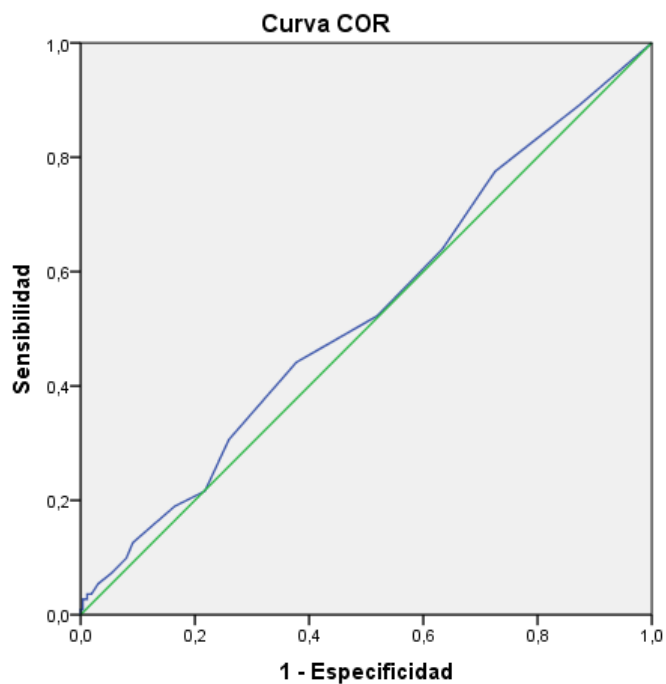
Considerando sólo los eventos embólicos antes del tratamiento antibiótico se clasificaron como alto riesgo 5 (14,7%) y como bajo 29 (85,3%). Los pacientes con embolias tras inicio de tratamiento se clasificaron como alto riesgo 7(14,6%) y como bajo riesgo 41(85,4%).

Tener el score italiano de alto riesgo en nuestra población no predijo el evento embólico antes ni después de iniciar el tratamiento antibiótico (HR 0,756 IC 95% 0,286-1,995, $p=0,572$ y HR 0,962 IC 95% 0,400-2,316, $p=0,93$ respectivamente)

Elaboración de curva ROC

La capacidad de discriminación de la escala francesa se analizó mediante el cálculo del valor del área bajo la curva ROC que resultó ser de 0,52 lo que indica que esta escala no distingue mejor que el azar a los pacientes que sufrirán una embolia durante el ingreso de los que no.

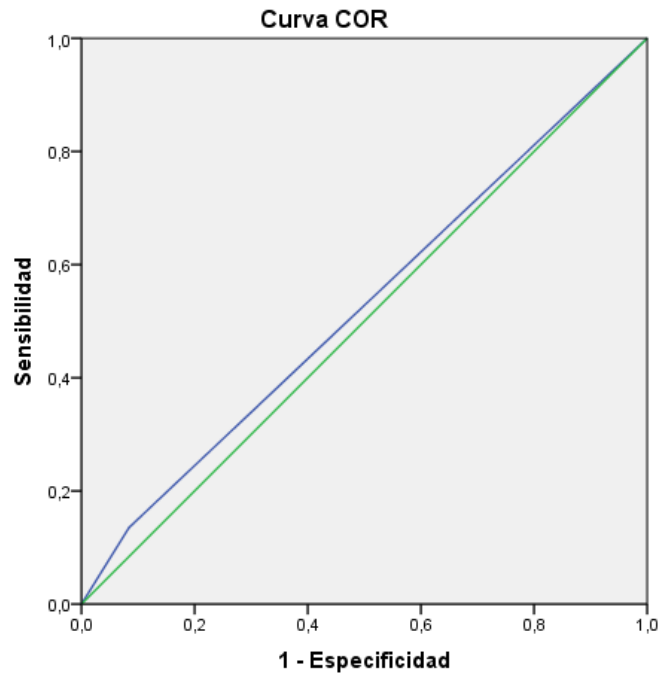
Figura 11



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

La capacidad de discriminación de la escala italiana resultó ser de 0,526.

Figura 12.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

5.6 Otras complicaciones:

Aparición de bloqueo AV:

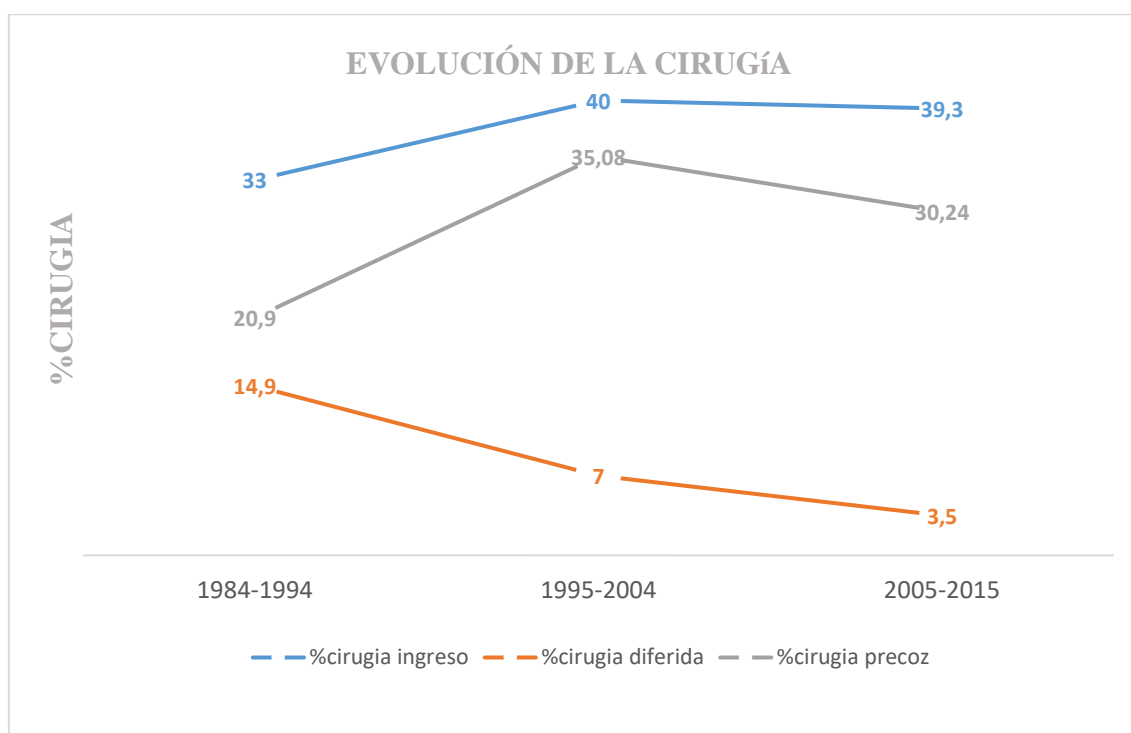
SE produjo en 75 pacientes (4,4%), los bloqueos AV se dieron en su mayor parte en pacientes con lesiones perivalvulares y que habían sido sometido a intervención quirúrgica (60% de los bloqueos tenía una lesión perivalvular y 60.8% se habían intervenido, $p < 0,001$)

5.7 Tratamiento quirúrgico.

La cirugía se llevó a cabo durante el ingreso en 652 pacientes (38,3%) y en 97 casos fue diferida tras el alta (5,7%). Los pacientes intervenidos durante el ingreso de forma precoz fueron 200 (un 11,7% del total y un 30,6 % de los pacientes que fueron intervenidos en el ingreso). Fueron intervenidos de forma emergente 24 pacientes (1,4%).

A lo largo de los años se objetiva un incremento progresivo del tratamiento quirúrgico que se realiza durante el ingreso descendiendo las que se hacen de forma diferida con existencia además un aumento significativo a lo largo de estas tres décadas de nuestro estudio del porcentaje de cirugía que se realizan de forma precoz, (*Figura 13*. $p < 0,001$).

Figura 13.



Las indicaciones de cirugía fueron en primer lugar la insuficiencia cardíaca en 603 pacientes (35,2%), insuficiencia valvular severa 359 (21%), complicaciones perivalvulares 138 (8,1%), endocarditis protésica precoz 134 (7,8%), endocarditis protesica tardía 119 (7%), persistencia del cuadro séptico 125 (7,3%), por germen agresivo 167 (9,8%), embolismos 74 (4,3%) y por recidiva en 9 pacientes (0,5%)

El riesgo quirúrgico fue valorado por el Euroscore II con una media±DS de los pacientes que se intervinieron de 8,25±9,9 considerado riesgo moderado.

Hubo un total de 148 pacientes (8,7%) en los que se propuso cirugía y finalmente no se realizó.

Los motivos por lo que los pacientes no se intervinieron que en ocasiones fue más de uno fueron principalmente por alto riesgo quirúrgico en 133 pacientes (7,8%), 86 pacientes (5%) por sus comorbilidades, 53 pacientes no fueron intervenidos por complicaciones neurológicas (3,1%), 12 de ellos por hemorragias intracraneales, inestabilidad hemodinámica en 52 (3%), complejidad técnica 33(1,9%), rechazado por el paciente o su familia en 28 casos (1,6%) y rechazado por el cirujano en 81 casos (4,7%). 19 pacientes (1,1%) fallecieron antes de someterse a la cirugía.

Tratamiento quirúrgico en pacientes con embolismos

De los pacientes que sufrieron un evento embólico (512 casos) 322 no se sometieron a cirugía (62,6%) y se intervinieron 192, de los cuáles 162 fueron operados durante el ingreso (31,5%) y a su vez 42 (8,2%) de estos pacientes lo fueron de forma precoz y 30 (5,8%) de forma diferida.

El motivo de la cirugía generalmente fue múltiple, se operaron por embolismo 74 casos (38,5%), por insuficiencia cardíaca 175 casos (91,1%), por regurgitación severa en 93(48,4%), por extensión perivalvular 36 pacientes (18,7%), por persistencia cuadro séptico en 39 pacientes (20,3%), por germen agresivo en 65 casos (33,8%).

De los pacientes operados por el evento embólico que fueron 74, a su vez tenían otra indicación para la cirugía: 28 casos (37,8%) insuficiencia cardíaca, 9 (12,1%) por afectación protésica precoz, 8 (10,8%) por afectación protésica tardía, 35 (47,2%) por regurgitación severa, 16 (21,6%) por afectación perivalvular, 17 (22,9%) por persistencia del cuadro séptico, 24 (32,4%) por presencia de un germen agresivo, 1 (1,3%) por recidiva.

Las características de los pacientes que sufrieron un evento embólico y se sometieron a cirugía cardíaca se exponen en la [Tabla 27](#).

Los pacientes que se operaron tenían una media de edad menor, 54 años frente a 60 años de los que no se operan y con un porcentaje menor de pacientes con Índice de Charlson por encima de 2, 34,9% vs 49,7%. No hubo diferencias respecto al sexo. Entre los intervenidos hubo un mayor porcentaje de vegetaciones mayores a 2 cm.

Se intervinieron más las EI aórticas y las protésicas precoces, las EI producidas por *S.viridans* y menos las producidas por *S.aureus*.

Los pacientes intervenidos tenían además de la embolia mayor porcentaje del resto de complicaciones.

El Euroscore II fue mayor en los no intervenidos aunque no llegó a la significación estadística.

La mortalidad fue significativamente mayor en los que no fueron operados (36,8% vs 24.1%).

Tabla 27. Características de los pacientes que sufrieron embolismo en relación con el tratamiento quirúrgico.

	Cirugía n=192	No Cirugía n=323	p
Edad. Media±DS	54,43±16,55 años	60,22±18,74 años	<0,01
≤75 años	177(92,2%)	236(73,3%)	<0,01
>75 años	15(7,8%)	86(26,7%)	
Varón	134(69,8%)	200(62,1%)	0,07
Mujer	58(30,2%)	122(37,9%)	
Euroscore II	7,18±8,98%	9,46±12,36%	0,22
Tamaño Vegetación			0.66
≤1cm	71(37%)	113(35,1%)	
>1cm	121(63%)	209(64.9%)	
≤2cm	167(87%)	298(92,5%)	0,03
>2cm	25(13%)	24(7.5%)	
Microorganismo			
<i>S. aureus</i>	37(19.3%)	101(31.4%)	<0,01
<i>S.viridans</i>	44(22.9%)	47(14.6%)	0,01
SCN	30(15,6%)	46(14.3%)	0.67
<i>Enterococcus sp</i>	20(10,4%)	34(10.6%)	0.95
<i>S.agalactiae</i>	7(3.6%)	6(1.9%)	0.21
<i>S.bovis</i>	5(2.6%)	16(5%)	0.19
Hongos	5(2.6%)	4(1.2%)	0.25
HACEK	3(1.6%)	4(1.2%)	0.76

	Cirugía n=192	No Cirugía n=323	p
V. Aórtica	116(60,4%)	157(48.8%)	0,01
V mitral	76(39,6%)	165(51.2%)	
V. nativa	146(76%)	253(78.6%)	0.50
V.protésica	46(24%)	69(21.4%)	
Precoz	23(12%)	23(7.1%)	0,06
Tardía	23(12%)	46(21.4%)	
Indice Charlson ≤2	125(65.1%)	162(50.3%)	<0,01
>2	67(34.9%)	160(49.7%)	
DM tipo 2	35(18.2%)	76(23.9%)	0.15
Ictus previo	11(5.7%)	20(6.9%)	0.20
IRC	20(10.4%)	42(13%)	0.37
Enf hepática	16(8.3%)	32(9.9%)	0.54
Lesión perivalvular	96(50.3%)	55(17.1%)	<0.01
IC	111(57.8%)	112(34.9%)	<0.01
IAo severa	58(30.2%)	23(7.1%)	<0.01
IMi severa	63(32.8%)	46(14.3%)	<0.01
Afectación SNC	112(58.3%)	214(66.5%)	0.06
Shock Séptico	24(12.5%)	53(16.5%)	0.22
Fracaso renal agudo	66(34.4%)	99(30.8%)	0.40
Mortalidad hospitalaria	46(24.1%)	118(36.8%)	<0.01

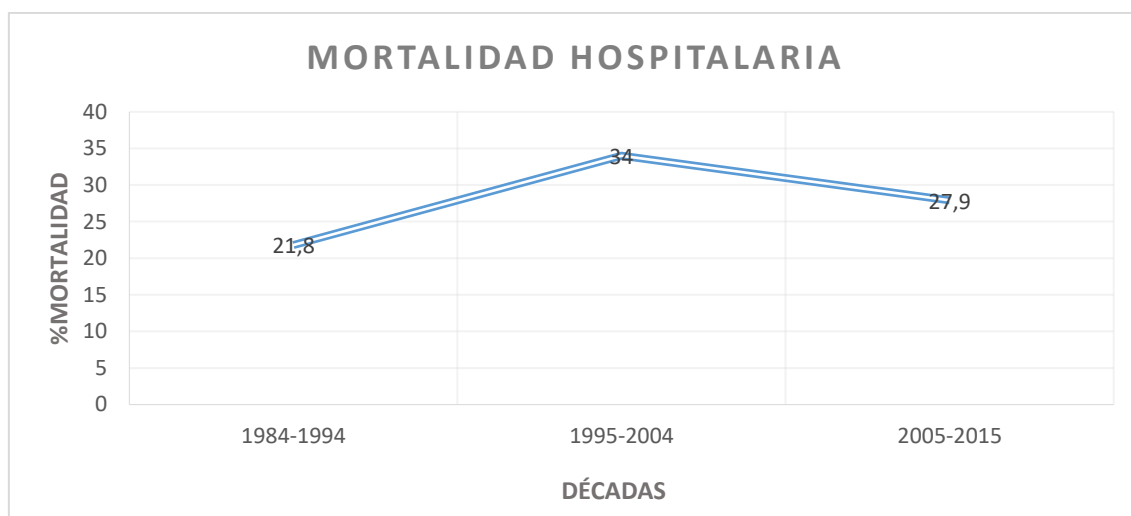
Los pacientes que fueron sometidos a cirugía en nuestra población global presentaron un porcentaje menor de embolias, 24,8% respecto a pacientes no operados, 33,7% para $p < 0,001$; si la cirugía fue realizada precozmente se redujo el porcentaje de embolias al 21% para una $p = 0,003$.

5.8 Pronóstico.

La mortalidad hospitalaria de nuestra población fue de 29% (494 pacientes).

Si analizamos la mortalidad a lo largo del tiempo observamos un incremento en los años entre 1995-2004 respecto a los primeros años con caída de nuevo en la última década ($p=0,018$).

Figura 14



En la [Tabla 28](#) se analizan la relación de los distintos factores con la mortalidad.

En el estudio de las características clínicas y de comorbilidades relacionadas con la mortalidad pudimos objetivar que la media de la edad de los pacientes fallecidos era mayor (64 años frente a 57 años como media de edad los pacientes que sobreviven), se objetivó una mayor tasa de mortalidad en mujeres (32% frente a la mortalidad en hombres que fue del 27%). Los pacientes que fallecieron tenía una mayor índice de Charlson, fallecieron más los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, con diabetes mellitus e hipertensos, los que había tenido un ictus previo así como aquellos que habían tenido cardiopatía previa o fibrilación auricular. La tasa de mortalidad fue especialmente alta en pacientes con insuficiencia renal crónica, 36,8% llegando a 46,4% cuando estaban en hemodiálisis, así como pacientes con enfermedad hepática cuya mortalidad alcanzó un 42,9%.

La mortalidad fue mayor en pacientes con valvulopatía degenerativa (36,6%) siendo significativamente menor en pacientes con valvulopatía mixoide (18,6%) y pacientes con cardiopatía congénita (15,7%). Los pacientes anticoagulados y antiagregados también morían más.

La mortalidad fue mayor en pacientes con endocarditis sobre válvula protésica (35,4% respecto a nativas que murieron el 26,7%) con una mortalidad especialmente elevada en endocarditis protésica precoz que alcanzó el 42,9%.

La mortalidad también fue superior en los casos de endocarditis de adquisición nosocomial, hasta un 43,5%.

La presencia de vegetaciones mayores de 1cm presenta mayor mortalidad (32,4%)

En relación a los diferentes microorganismos causales se objetiva una mortalidad especialmente alta en infecciones por *S.aureus* (43,5%), *estafilococos coagulasa negativos* (41,6%) y hongos que alcanzó el 58,8%.

Se objetiva una mortalidad significativamente menor en *S.viridans* (9,9%), y *S.bovis* (11,1%). La mortalidad en las endocarditis por microorganismos del grupo HACEK fue 0%.

Tabla 28 Factores relacionados con mortalidad. Características clínicas

	Fallecidos n=494	Vivos n=1218	p
Edad. Media±DS	64,46±14,96	57,94±16,86	<0,01
≤75 años	359(26,1%)	1017(73.9%)	<0,01
>75 años	135(41%)	195(59%)	
Varón	310 (27,4%)	822(72.6%)	0,04
Mujer	184(32,1%)	389(67.9%)	
Tamaño vegetación			
≤1cm	129(22,3%)	450(77.7%)	<0,01
>1cm	365(32,4%)	761(67.6%)	
≤2cm	447(28,6%)	1114(71.4%)	0,31
>2cm	47(32,6%)	97(67,4%)	
Índice de Charlson (media±DS)	2,50±2,0	1,76±2,01	<0,01
Índice Charlson≤2	205(22,8%)	694(77.2%)	<0,01
>2	289(35,9%)	517(64.1%)	

	Fallecidos n=494	Vivos n=1218	p
V. Aórtica	292(28.9%)	719(71.1%)	0,92
V. Mitral	270(30%)	631(70%)	0,33
V. nativa	38(26,5%)	908(73.5%)	<0,01
V. protésica	166(35,4%)	303(64.6%)	
Precoz	88(42.7%)	118(57,3%)	<0,01
Tardía	78(29,5%)	186(70.5%)	0,82
Enf valvular previa			
Reumática	104(30,5%)	237(69,5%)	0,55
Degenerativa	127(36,6%)	220(63,4%)	<0,01
Mixoide	26(18,6%)	114(81,4%)	<0,01
Congénita	22(15,7%)	118(84,3%)	<0,01
Anticoagulado	135(32,5%)	280(67,5%)	0,02
Antiagregado	59(33.1%)	119(66,9%)	0,02
EI nosocomial	196(43,5%)	255(56,5%)	<0,01
Cardiopatía previa	147(33,1%)	297(66,9%)	<0,01
Fibrilación auricular	62(35,2%)	114(64,8%)	0,05
EPOC	70(35,7%)	126(64,3%)	0,02
Diabetes	129(34,3%)	247(65,7%)	0,01
Hipertensión	174(34,6%)	329(65,4%)	<0,01
Ictus previo	43(36,8%)	74(63,2%)	0,05
Neoplasia	54(32,5%)	112(67,5%)	0,28
Insuf. Renal crónica	86(36,8%)	148(63,2%)	0,01
Hemodiálisis	32(46,4%)	37(53,6%)	0,04
Enfermedad hepática	66(42,9%)	88(57,1%)	<0,01
Episodio EI previa	28(24,1%)	88(75,9%)	0,23
Microorganismo			
<i>S. viridans</i>	32(9,9%)	292(90,1%)	<0,01
<i>S. aureus</i>	145(43,5%)	188(56,5%)	<0,01
SCN	117(41,6%)	164(58,4%)	<0,01
<i>Enterococcus sp</i>	62(26,7%)	170(73,3%)	0,41
<i>S. agalactiae</i>	8(23,5%)	26(76,5%)	0,48
<i>S. bovis</i>	7(11,1%)	56(88,9%)	0,01
Hongos	10(58,8%)	7(41,2%)	<0,01
HACEK	0	23(100%)	<0,01
Duración síntomas semanas (media±DS)	1,60±1,62	2,18±1,62	<0,01

La aparición de complicaciones a lo largo de la evolución de la EI marcó significativamente las tasas de mortalidad (*Tabla 29*) siendo mayores en los casos de pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca (43,4%), complicaciones neurológicas (40,9%), sobre todo con hemorragia intracraneal que alcanza el 47,5%, extensión perivalvular 36,3%, siendo especialmente alta, hasta el 64,8% cuando se desarrolla shock séptico. El desarrollo de fracaso renal agudo también marcó un aumento de mortalidad (45,6%). Respecto a las complicaciones embólicas se objetiva un incremento de mortalidad (32% frente a 27,7%) sin llegar a la significación estadística ($p=0,07$).

La mortalidad de los pacientes intervenidos fue inferior a los no intervenidos (29,2% vs 31,4%; $p<0,01$), el riesgo quirúrgico medido por Euroscore II de los pacientes fallecidos fue mayor (14,8 % frente a 5,75%).

Analizando la mortalidad de los que se intervienen de forma precoz no se objetivaron diferencias significativas respecto a la población global (30,7% respecto a 28,8%).

Tabla 29. Factores relacionados con mortalidad. Complicaciones y tratamiento quirúrgico.

	Fallecidos n=494	Vivos n=1218	p
IC	340(43,4%)	444(56,5%)	<0,01
Insuficiencia aórtica	119(29,9%)	279(70,1%)	0,64
Insuficiencia mitral	103(31,1%)	228(68,9%)	0,33
Complicaciones SNC	192(40,9%)	277(59,1%)	<0,01
Hemorragia intracraneal	38(47,5%)	42(52,5%)	<0,01
Extensión perivalvular	206(36,3%)	361(63,7%)	<0,01
Embolismos	164(32%)	349(68%)	0,07
Shock séptico	149(64,8%)	81(35,2%)	<0,01
Fracaso renal agudo	251(45,6%)	299(54,4%)	<0,01
Cirugía en ingreso	189(29,2%)	459(70,8%)	<0,01
Cirugía precoz.	61(30,7%)	138(69,3%)	0,57
Cirugía diferida	4(4,1%)	93(95,5%)	<0,01
Recidiva	1(2,9%)	33(97,1%)	0,01
Euroscore II (media±DS)	14,80±14,00	5,75±6,39	<0,01

Se realizó un modelo multivariante de los factores que resultaron asociados independientemente con la mortalidad en el total de la cohorte.

Tabla 30

Tabla 30 Análisis multivariante de factores asociados con mortalidad.

Variable	β	OR	IC 95%	p
Edad	0,024	1,024	1,015-1,033	<0,001
Etiología <i>S.aureus</i>	0,474	1,606	1,162-2,220	0,004
SCN	0,586	1,796	1,291-2,499	0,001
Hongos	1,652	5,217	1,766-15,412	0,003
<i>S.viridans</i>	-0,930	0,395	0,252-0,619	<0,001
Insuficiencia cardíaca	1,341	3,823	2,907-5,027	<0,001
Complicaciones neurológicas	0,594	1,812	1,378-2,382	<0,001
Shock séptico	1,191	3,291	2,340-4,628	<0,001
E.perivalvular	0,511	1,667	1,256-2,212	<0,001
FRA	0,593	1,810	1,396-2,346	<0,001
Tratam. quirúrgico	-1,817	0,598	0,445-0,804	0,001

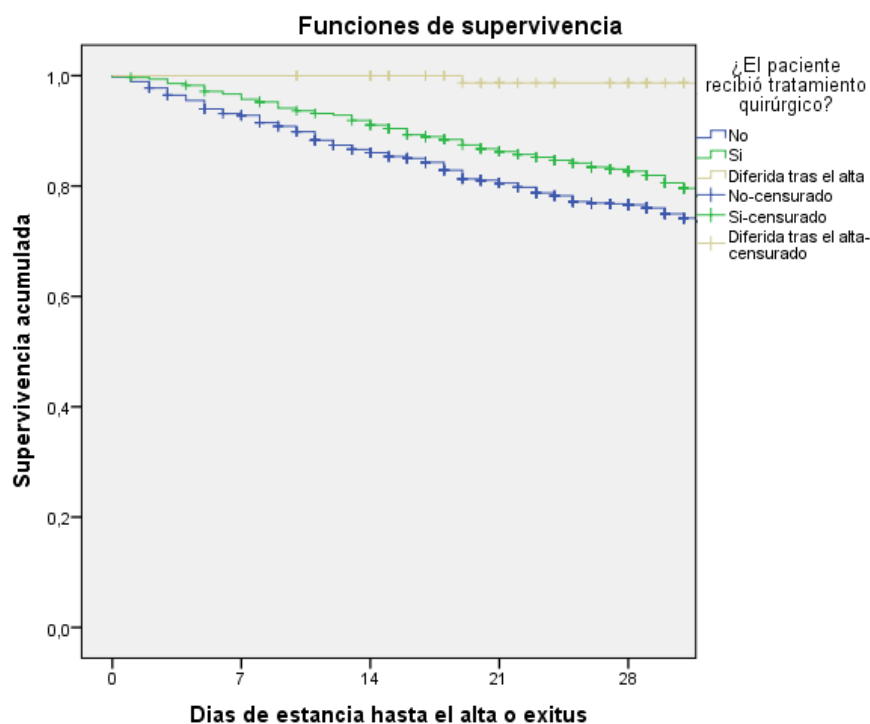
Bondad del ajuste de Hosmer y Lemeshow de 0,13.

Los factores pronósticos fueron la aparición de insuficiencia cardíaca, shock séptico y la infección por hongos, además de la edad, infección por *S. aureus* y *estafilococos coagulasa negativos* y el desarrollo de otras complicaciones como las neurológicas, extensión perivalvular y el fracaso renal agudo.

Resultaron ser factores protectores independientes la infección por *S. viridans* y el tratamiento quirúrgico.

En la curva de supervivencia de Kaplan-Meyer podemos objetivar mejoría de supervivencia significativa ($p < 0,001$) en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. *Figura 17*

Figura 17



Pronóstico de pacientes que sufren un evento embólico.

Durante el ingreso fallecieron 164 pacientes que habían sufrido un evento embólico (32% del total de embolias). La mortalidad respecto a los que no tuvieron esta complicación (27%) fue mayor sin llegar a la significación estadística $p=0,07$ [Figura 18](#)

Los factores relacionados con la mortalidad de los pacientes que habían sufrido una embolia se exponen en la [Tabla 31](#).

Los pacientes que fallecieron tenían mayor edad, mayor comorbilidad, presencia de diabetes, fibrilación auricular y había un mayor número de pacientes anticoagulados.

Fallecieron más las endocarditis protésicas precoces, la EI nosocomiales, el porcentaje de infecciones por *S. aureus*, *estafilococos coagulasa negativos* y hongos fue mayor entre los fallecidos y menor el de *S.bovis* y *S.viridans*.

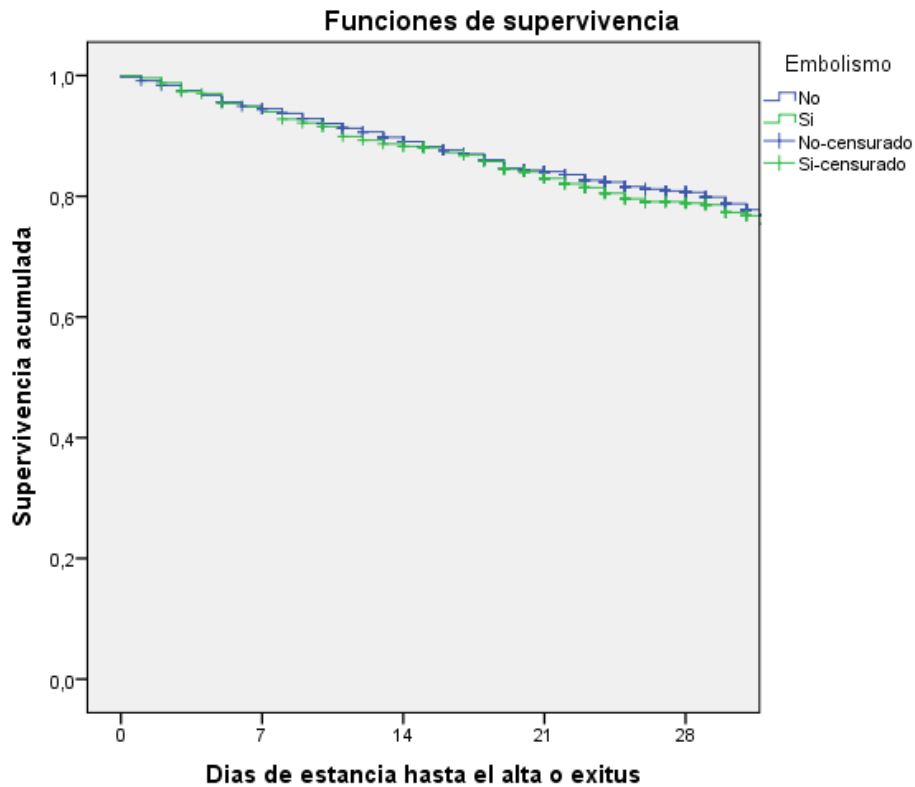
Un 75% de los fallecidos tenía una complicación a nivel del SNC, presentaron además un mayor porcentaje del resto de complicaciones de la EI.

Los pacientes que murieron se habían operado menos (26,8%) que los que habían sobrevivido (33,6%)

Tabla 31. Factores relacionados con la mortalidad de los pacientes que habían sufrido una embolia.

	Fallecidos n=164	Vivos n=349	p
Edad. Media±DS	63,37±16,75	55,55±18,04	<0,01
Indice Charlson ≤2	70(42,7%)	218(62,5%)	<0,01
>2	94(57,3%)	131(37,5%)	
V. protésica precoz	24(14,6%)	22(6,3%)	<0,01
Anticoagulado	49(33,6%)	62(20,3%)	<0,01
EI nosocomial	58(35,4%)	156(10,1%)	<0,01
Fibrilación auricular	24(14,6%)	22(6,3%)	<0,01
Diabetes Mellitus	51(31,1%)	61(17,5%)	<0,01
Microorganismo			
<i>S. viridans</i>	10(6,1%)	81(23,2%)	<0,01
<i>S. aureus</i>	64(39%)	141(21,2%)	<0,01
SCN	35(21,3%)	40(11,5%)	<0,01
<i>S. bovis</i>	1(0,6%)	20(5,7%)	<0,01
Hongos	7(4,3%)	2(0,6%)	<0,01
IC	102(62,2%)	120(34,6%)	<0,01
Complicaciones SNC	123(75%)	203(58,2%)	<0,01
Extensión perivalvular	58(35,4%)	92(26,4%)	<0,03
Shock séptico	51(31,1%)	26(7,4%)	<0,01
Fracaso renal agudo	80(49,1%)	85(24,4%)	<0,01
Cirugía en ingreso	44(26,8%)	117(33,6%)	<0,01

Figura 18



Resultado del seguimiento.

Los pacientes (1218) se siguieron una mediana de 6 meses tras el alta hospitalaria, 1002 se consideraron curados (82,2%), recidivaron 37 (3%), tuvieron reinfección 26 pacientes (1,6%), se produjeron en el seguimiento 58 muertes (4,7%) y en 59 se perdió el seguimiento (3,4%).

5.9 Población anciana.

Se analizó el comportamiento de la endocarditis infecciosa en la población de más de 75 años (*Tabla 32*), a esta edad se da también con más frecuencia en varones sin embargo el porcentaje de mujeres aumenta de forma significativa.

No hubo diferencias en el tipo de válvula afectada nativas o protésicas. El porcentaje de pacientes con valvulopatía degenerativa fue del 44,1% respecto a 16,3% de la población más joven.

Los pacientes más ancianos tienen más comorbilidades, el 67,7% tienen un Índice de Charlson por encima de 2, siendo mayor el porcentaje de enfermedades asociadas, salvo enfermedad hepática que sólo estaba presente en el 4,5% frente al 10,1% en los más jóvenes.

La cardiopatía previa estaba presente en el doble de pacientes que en edades más jóvenes (42% vs 22%), había también mayor número de pacientes anticoagulados y antiagregados.

Respecto a los microorganismos causantes de la EI, el mayor porcentaje fue *S. aureus* (similar a resto de la población) con un incremento significativo del *Enterococcus sp* que supuso el 18,4% de todas las infecciones en mayores de 75 años y de *S. bovis* que llega al 6,9% frente al 3% en los menores de 75 años.

Respecto a las complicaciones, insuficiencia cardíaca, shock séptico, afectación del sistema nervioso central y embolismos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, sí se encontraron diferencias respecto al número de hemorragias intracraneales que fue menor (3,4% respecto a 11,2%) y a extesión perivalvular que también fue significativamente menor (24% respecto a 35,7% en menores de 75 años.)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al tratamiento quirúrgico: en un 82% de los pacientes no se realizó cirugía (respecto al 50% de los menores de 75 años), sólo se operan en el ingreso el 16,8% de los pacientes respecto al 43,4% de los pacientes más jóvenes, de ellos sólo fue precoz en un 3,6% respecto al 13,6% del resto.

La mortalidad de esta población anciana fue significativamente mayor, tasa de mortalidad del 41% respecto a 26,1% de los pacientes menores de 75 años.

Tabla 32 Características de la población mayor de 75 años

	Mayores 75 años n=331	Menores 75 años n=1381	p
Varones	178(53,8%)	959(69,4%)	<0,01
Mujeres	153(46,2%)	422(30,6%)	
Tamaño vegetación			
≤1cm	115(34,7%)	467(33,8%)	0,74
>1cm	216(65,3%)	914(66,2%)	
≤2cm	312(94,3%)	1256(90,9%)	0,05
>2cm	19(5,7%)	125(9,1%)	
Hemocultivo positivo	301(91,2%)	1171(84,4%)	<0.01
Índice Charlson>2	224(67,7%)	587(42,5%)	<0,01
V.Aórtica	202(61%)	814(58,9%)	0,48
V. Mitral	129(39%)	567(41.1%)	
V.nativa	237(71,6%)	1004(72,7%)	0,68
V. protésica	94(28,4%)	377(27,3%)	
Precoz	45(13,6%)	162(11,7%)	0,36
Tardía	49(14,8%)	216(15,6%)	0,70
V. Degenerativa	138(44,1%)	211(16,3%)	<0,01
Anticoagulado	100(32,9%)	317(26,3%)	0,02
Antiagregado	64(28,4%)	116(19,9%)	0,06
EI Nosocomial	97(29,4%)	356(25,8%)	0,38
Cardiopatía previa	140(42,4%)	306(22,3%)	<0,01

	Mayores 75 años n=331	Menores 75 años n=1381	p
Fibrilación auricular	72(21,8%)	105(7,6%)	<0,01
EPOC	49(14,8%)	148(10,7%)	0,03
DM tipo 2	91(27,5%)	286(20,7%)	<0,01
HTA	164(49,5%)	342(24,8%)	<0,01
Ictus previo	41(12,4%)	76(5,5%)	<0,01
Insuf. Renal crónica	76(23%)	159(11,5%)	<0,01
Enf hepática	15(4,5%)	139(10,1%)	<0,01
Patología de colon	32(15,6%)	60(12%)	0,19
IC	154(47,1%)	633(45,9%)	0,70
Fracaso renal agudo	131(39,7%)	421(30,5%)	<0,01
Shock Séptico	46(13,9%)	184(13,3%)	0,78
Lesión perivalvular	79(24%)	491(35,7%)	<0,01
Afectación SNC	91(27,5%)	378(27,4%)	0,76
Hemorragias	7(3,4%)	73(11,2%)	0,01
Embolismos	102(30,8%)	413(29,9%)	0,74
Microorganismo			
<i>S. viridans</i>	51(15,4%)	274(19,8%)	0,06
<i>S.aureus</i>	65(19,6%)	270(19,6%)	0,97
SCN	50(15,1%)	233(16,9%)	0,43
<i>Enterococcus sp</i>	61(18,4%)	172(12,5%)	<0,01
<i>S.agalactiae</i>	6(1,8%)	28(2%)	0,80
<i>S.bovis</i>	23(6,9%)	41(3%)	<0,01
Hongos	2(0,6%)	15(1,1%)	0,42
HACEK	0	23(1,7%)	0,01
Cirugía ingreso	55(16,8%)	597(43,4%)	<0,01

	Mayores 75 años n=331	Menores 75 años n=1381	p
Cirugía precoz	12(3,6%)	188(13,6%)	
Cirugía diferida	4(1,2%)	93(6,8%)	
No cirugía	268(82%)	687(49,9%)	
Muerte hospitalaria	135(41%)	359(26,1%)	<0,01

6. DISCUSIÓN.

La endocarditis infecciosa es una entidad poco frecuente pero con gran impacto de morbilidad y mortalidad como queda de manifiesto en nuestro estudio, su presentación clínica es muy heterogénea dependiendo de factores del paciente, del microorganismo causante y de la presencia de complicaciones tanto locales como a distancia, generalmente graves y que hacen difícil su manejo.

A pesar de los avances indiscutibles en su diagnóstico y tratamiento en los últimos treinta años, su incidencia y su mortalidad no se han modificado de forma sustancial^{1, 2, 5, 105, 169, 171}.

En las últimas décadas la EI ha tenido importantes cambios epidemiológicos en países industrializados³. El análisis descriptivo de nuestra extensa población a lo largo de treinta años pone de manifiesto estos cambios, los pacientes son de edad más avanzada, más frágiles, generalmente con valvulopatía degenerativa e infecciones adquiridas en relación a la atención sanitaria siendo actualmente el *S. aureus* el microorganismo más frecuente causante del 30% de los casos^{19, 61}.

Nuestro estudio se inicia en 1984, en la primera década la mediana de edad fue de 47 años y la mayoría de las valvulopatías asociadas fueron reumáticas, de esos años iniciales a la década actual la mediana de edad ha aumentado hasta los 67 años y la mayor parte de las valvulopatías asociadas son degenerativas, aumentando también de manera notable el número de pacientes que sufrían una endocarditis sin cardiopatía previa conocida que llegó al 40%.

En Europa estos cambios se evidenciaron de forma similar en el estudio multicéntrico sobre EI, Euro Heart Survey¹⁸ donde la mediana de edad fue de 66 años y las valvulopatías degenerativas fueron las cardiopatías predisponentes más frecuentes. En nuestro país distintos trabajos muestran resultados similares, como en el de Castillo et al¹⁷⁰ sobre EI entre 1987-2013, donde la proporción de pacientes sin cardiopatía pasó del 25% en los primeros años al 56% entre 2001 a 2013.

La EI se da con más frecuencia en varones con una proporción 2:3 en nuestra serie, menor a las registradas en otras series donde la proporción

fue 2:1¹⁶⁹ y probablemente en relación a que en edades más avanzadas el porcentaje de mujeres aumenta.

Los pacientes que adquirieron la infección como consecuencia de procedimientos realizados en el ámbito hospitalario pasaron del 17% en los primeros años al 28% en la última década, afectando a pacientes de mayor edad, con mayor comorbilidad y presentando peor pronóstico. La mortalidad hospitalaria de los casos nosocomiales fue del 43% respecto al 23% de las adquiridas fuera del ámbito sanitario, estos resultados son similares a las series publicadas en las que la incidencia está alrededor del 35%, la media de edad de los pacientes fue ocho años superior, tenían peor estado basal medido por el Índice de Charlson, mayor porcentaje de diabetes, insuficiencia renal y neoplasias y mayor mortalidad hospitalaria^{24, 25}.

Los microorganismos causales más frecuentes en nuestro medio fueron los *S.aureus*, seguido de *S.viridans*, *estafilococos coagulasa negativos* y *Enterococcus sp.*

En las últimas tres décadas se ha producido un cambio etiológico marcado por la reducción de infecciones por *S.viridans* y aumento progresivo de *S.aureus* hasta ser actualmente los más frecuentes y justificado por el cambio en el mecanismo de adquisición que ha pasado de ser por manipulaciones dentales a infecciones adquiridas en la atención sanitaria que son producidas generalmente por estafilococos²⁴.

En envejecimiento de la población en estos años además ha producido un aumento de infecciones por *Enterococcus* y *S.bovis* relacionadas con procedimientos gastrointestinales y genitourinarios más frecuentes en la población de mayor edad.

El porcentaje de endocarditis protésica también ha aumentado en los últimos años, han pasado del 20% al 30% actual, similar a otras series publicadas que las sitúan entre el 13 y el 22%¹⁹. El 12% fueron precoces y el 15% tardía sin objetivar aumento de las tardías respecto a precoces como han mostrado otras series españolas^{18,21}.

En la endocarditis protésica a diferencia de la nativa el microorganismo más frecuente fue el *estafilococo coagulasa negativo* que causaron prácticamente el 50% de las precoces seguido del *Enterococcus*

sp .Las infecciones durante el primer año de la cirugía valvular generalmente se produce consecuencia de contaminación durante el acto quirúrgico, una vez transcurrido este período la válvula queda recubierta de endotelio y la microbiología de la endocarditis protésica tardía se asemeja más a la nativa²¹, en nuestra serie el microorganismo más frecuente en las tardías fue también *estafilococo coagulasa negativo* en un 24% de los casos, seguido de *S.viridans* y *Enterococcus sp*.

La forma de presentación de la EI es heterogénea, más del 90% de los pacientes presentaron fiebre asociado en un 40% a síndrome constitucional. La endocarditis protésica puede tener formas de presentación más atípica, como febrícula en las precoces y síndrome constitucional en las tardías como únicos síntomas.

Las complicaciones en la EI son frecuentes y generalmente graves.

La complicación más frecuente fue la aparición de insuficiencia cardíaca, en un 50% de los casos, similar a lo recogido en la literatura (42-60%)¹¹⁷, representa la indicación más habitual de cirugía. La insuficiencia cardíaca apareció con más frecuencia con afectación de la válvula aórtica, generalmente por aparición de insuficiencia aórtica aguda o empeoramiento de insuficiencia previa, presencia de rotura valvular, dehiscencia protésica, complicaciones perivalvulares y con vegetaciones de mayor tamaño.

La extensión perivalvular de la infección fue la segunda complicación más frecuente, ocurrió en el 33% de los pacientes generalmente en forma de absceso perivalvular, su aparición se asoció a mal pronóstico y a alta probabilidad de cirugía. En nuestra serie se dio generalmente en endocarditis protésica aórtica, en infección por *estafilococos coagulasa negativo*, resultados similares a los obtenidos en otras series publicadas¹²²⁻¹²⁵. La infección por *Enterococcus* y *S. bovis* resultaron ser factores protectores para esta complicación.

Las complicaciones también han sufrido cambios a lo largo de los años, el porcentaje de insuficiencia cardiaca ha ido en disminución aumentando el de complicaciones perivalvulares probablemente por la mejoría en pruebas diagnósticas, la introducción de la ETE y de otras pruebas de imagen actuales como el PET/TC que han demostrado ser muy útiles en su detección^{52,53}.

Las complicaciones a nivel del sistema nervioso central se dieron en el 27% de los pacientes generalmente como accidentes cerebrovasculares embólicos isquémicos, incidencia similar a la mostrada en la literatura que está en torno al 25%¹⁹ El *S. aureus* fue el microorganismo implicado con mayor frecuencia seguido de *estafilococos coagulasa negativos* y *S. viridans*. Los factores de riesgo asociados de forma independiente a esta complicación en nuestra población fue la infección por *S.aureus* y la afectación mitral, no se relacionaron otros factores como vegetaciones de mayor tamaño, incluso considerando las de más de 3cm como ha mostrado un estudio reciente¹⁰⁴.

Analizando la posible relación de la toma de antiagregantes y anticoagulantes con las complicaciones del SNC, no se encontró relación con los eventos embólicos isquémicos sin embargo los eventos hemorrágicos sí fueron más frecuentes en los pacientes anticoagulados. Estos hallazgos son similares a los encontrados en el estudio de García-Cabrera et al¹⁰⁴ que analizó exhaustivamente las complicaciones neurológicas en esta misma cohorte, siendo factores de riesgo independientes la infección por *S.aureus*, la afectación de la válvula mitral, la presencia de vegetaciones mayores a 3 cm y la anticoagulación sobretodo en relación a los eventos hemorrágicos. La instauración del tratamiento antibiótico redujo el riesgo de eventos neurológicos de forma significativa. El pronóstico de los pacientes estuvo marcado por la ocurrencia de eventos isquémicos extensos y hemorrágicos.

Otra de las complicaciones más frecuentes en la EI es la aparición de embolismos, el objetivo de este estudio ha sido conocer los factores de riesgo implicados en la aparición de ésta complicación.

En nuestra población se produjo un evento embólico en el 30% de los pacientes, en las diferentes series publicadas la incidencia oscila entre el 10 a 50%⁶³⁻⁶⁶. Este rango amplio de incidencia probablemente dependa de la inclusión o no de embolismos silentes, en nuestra población la incidencia está probablemente infraestimada ya que no se consideraron los eventos subclínicos, éstos sin embargo han mostrado tener poco impacto en el pronóstico final de EI¹⁰⁴.

En series publicadas⁶⁷ en las que se realiza hasta en el 95% de los casos un TAC craneal y abdominal, la incidencia de eventos embólicos

aumentó un 20% generalmente afectando a la circulación cerebral y esplénica. Las guías de práctica clínica actuales¹⁷ aunque reconocen que puede ser de utilidad la práctica sistemática de pruebas de imagen no lo recomiendan de forma categórica sobre todo para evitar el uso de contrastes yodados en pacientes que presentan con frecuencia deterioro renal o inestabilidad hemodinámica.

El mayor número de eventos embólicos se produjo a nivel del SNC, 40% de ellos, seguidos en frecuencia por embolia en grandes vasos y las embolias esplénicas.

El 20% de los embolismos ocurrieron antes del inicio del tratamiento antibiótico, el 70% durante la primera semana y sólo el 10% tras la primera semana, por tanto aunque el riesgo de eventos embólicos en la EI es muy alto, cae de forma drástica a partir de la primera semana de evolución, posiblemente como consecuencia del efecto del tratamiento antibiótico, observándose en algunas series tasas de embolismo entre el 6-21%^{63, 67, 68, 69, 70}. No obstante persiste cierto grado de riesgo con la presencia de vegetaciones a pesar de tratamiento adecuado.

En la serie española de Vilacosta et al⁶⁹, el 65% de las embolias ocurrieron en las dos primeras semanas de tratamiento, sólo 13% pasado este tiempo con una incidencia global de 32%. En la serie publicada de Di Salvo et al⁶⁷, sólo un 9% ocurrió tras el tratamiento con una incidencia global de eventos embólicos del 36%.

En la búsqueda de factores de riesgo para embolismos debemos tener en cuenta el momento en el que se produce este evento en relación al tratamiento antibiótico ya que es posible que estos factores de riesgo no sean los mismos.

En los diferentes estudios revisados se han asociado con mayor riesgo embólico factores muy diversos, algunos con resultados dispares. Sin embargo los factores asociados con mayor frecuencia a lo largo de las series han sido el tamaño de la vegetación, la afectación de la válvula mitral y la infección por *S. aureus*⁷⁶⁻⁹³.

Las características de la vegetación estudiada por ecocardiografía se han considerado uno de los factores más importantes en función de su tamaño y de su movilidad^{79, 80, 81}.

Los factores de riesgo asociadas a embolismos en nuestra población fueron la infección por *S.aureus*, hongos, y la afectación de la válvula mitral. Resultaron ser factores protectores la edad y cercano a la significación la infección por *Enterococcus sp.*

En nuestra población, a diferencia de otras series publicadas^{67, 68, 79, 84, 85}, analizando los embolismos de forma global no se encontró relación estadísticamente significativa con el tamaño de la vegetación, ni siquiera con las vegetaciones más grandes.

Este hecho podría estar justificado por diferentes motivos: por un lado la serie incluye pacientes de los años previos al uso de la ETE que permite una valoración mejor de las características de la vegetación, por otro lado al tratarse de un estudio multicéntrico donde no se estandarizó la forma de medir la vegetación, las medidas del tamaño pudieron tener gran variabilidad interobservador y entre los equipos de ecografía utilizados en los diferentes hospitales a lo largo de los años. El no incluir los embolismos silentes también se ha visto implicado en el hecho de no encontrar relación de la embolia con el tamaño de la vegetación^{64, 65}. En nuestro estudio se incluyen los embolismos ocurridos antes del ingreso hospitalario, por lo que cuando se realiza la ETT a su ingreso la vegetación ya ha podido embolizar y su tamaño ser menor al inicial.

En nuestra serie fue escaso el número de pacientes en el que se recogieron las características de movilidad de la vegetación por lo que este factor no se estudió en nuestra población.

Estudios prospectivos como el de Mugge et al⁸⁴ y Rohmann et al⁶⁸ que midieron la vegetación de forma estandarizada por ETE determinaron que vegetaciones mayores a 1cm embolizaban más. El estudio de Di Salvo et al⁶⁷ midiendo la vegetación por ETE y con búsqueda sistemática de embolismos silentes encontraron una relación clara entre vegetaciones de tamaño superior a 1cm y con mayor movilidad con embolismos encontrando una incidencia aún mayor en vegetaciones por encima de 1,5cm.

Sin embargo en otros estudios al igual que nosotros no encontraron esta relación^{63, 64, 69, 81}, estos estudios presentaban limitaciones similares a las nuestras, en algunos sólo se usaron medidas en ETT^{63, 81}, en otros no se

incluyeron embolismos silentes y algunos de ellos incluyeron un numero escaso de pacientes⁸¹.

Otra limitación posible para encontrar esta relación de tamaño de vegetación y evento embólico puede estar relacionada con la inclusión o no en las series de las embolias que se producen antes y después del tratamiento antimicrobiano adecuado ^{68, 84}.

Considerando los embolismos producidos antes de comenzar el tratamiento antibiótico se observó mayor frecuencia de embolismos en aquellos casos con vegetaciones superiores a 2 cm. Este dato confirmaría lo observado en la mayoría de los estudios y apoyaría el efecto protector de la antibioterapia que ha demostrado en muchos pacientes una reducción del tamaño de la vegetación y su consiguiente menor riesgo⁶⁸ de tal forma que el tamaño es un factor determinante antes del tratamiento pero una vez iniciado otros factores cobran mayor importancia.

En el estudio de Luaces et al⁸⁸ se obtuvieron resultados similares observándose que el tamaño de la vegetación cuando el paciente ingresa es un factor de riesgo independiente de eventos embólicos y no para embolias tras el inicio del tratamiento. Estos autores consideran que el tamaño al ingreso está más determinado por cuestiones anatómicas y no microbiológicas tales como afectación de la raíz aórtica o prótesis metálicas que debido a alto flujo impide el crecimiento de la vegetación lo que podría explicar estos resultados; esto coincide con lo objetivado en nuestro estudio, las vegetaciones mayores de 2cm en nuestra población se dieron en EI nativas, que afectaban a la válvula mitral y sin relación con el germen implicado.

Hay estudios ^{68, 69} que han demostrados que en aquellos pacientes que no se reducía el tamaño de la vegetación durante el tratamiento tenían un mayor riesgo embólico.

En el estudio reciente de Vilacosta et al⁶⁹ sólo se encontró relación del tamaño de la vegetación mayor a 1cm considerando únicamente las infecciones sobre válvula mitral y por *S. aureus*, en nuestro caso tampoco encontramos la relación en este caso.

Otro de los factores más estudiados ha sido la relación de los eventos embólicos con la afectación de la válvula mitral, muchos estudios han

apoyado esta relación^{68, 83, 84}. En nuestra población encontramos más riesgo de embolia en la afectación de la válvula mitral tanto de forma global como analizando los embolismos antes y después del tratamiento antibiótico. El mecanismo por el que las vegetaciones en la válvula mitral embolizan más es incierto, una explicación propuesta ha sido que el amplio movimiento de la valva anterior mitral desestabiliza con más frecuencia la base de la vegetación, la hace más móvil y embolizan más⁶⁸.

La relación con el microorganismo causante de la EI también ha sido ampliamente debatida, la infección por *S.aureus* es la más frecuentemente asociada a eventos embólicos^{70, 88}, en nuestro estudio se demostró que era un factor de riesgo independiente tanto para embolias globales como embolias antes y después del tratamiento antibiótico, estos hallazgos son concordantes con estudios previos^{61, 62}. Sin embargo otras series publicadas no lo determinan como factor independiente sino asociado a otros como el tamaño de la vegetación o la afectación de la válvula mitral^{63, 69, 84}.

Otro microorganismo que hemos encontrado implicado en la producción de embolias han sido los hongos, aunque se trata de una infección poco frecuente de forma global (sólo el 1% del total en nuestra población) se ha comportado también como un factor de riesgo independiente estando generalmente implicado en la embolias que se producen después del tratamiento antibiótico y más específicamente en las primeras 48h de inicio del mismo, esto podría deberse a una menor actividad de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de estas infecciones.

Las infecciones por hongos aparecen con más frecuencia en EI protésicas, se han relacionado previamente con adicción a drogas por vía parenteral y actualmente con inmunodeficiencias⁹². Es una infección que por su baja incidencia probablemente no se sospeche por lo que se retrasa el inicio de tratamiento adecuado, generalmente cursan con hemocultivos negativos lo que podrían justificar su mayor riesgo embólico⁴⁴. La mortalidad de esta infección es muy alta, mayor al 50% en algunas series⁹², en nuestra población del 58,8% y generalmente requiere combinación de antifúngicos un largo periodo de tiempo y sustitución valvular quirúrgica para poder llegar a su curación.

Los microorganismos implicados más frecuentemente en los eventos embólicos más tardíos, tras la primera semana de tratamiento, fueron los *Enterococcus sp* y los *SCN*, este riesgo mantenido en el tiempo podrían explicarse por un posible efecto bactericida más lento sobre las vegetaciones con las pautas antimicrobianas utilizadas en la actualidad ^{43, 137,138}.

Respecto a otros factores implicados, hemos objetivado que los eventos embólicos se dan con más frecuencia en pacientes más jóvenes, observando además que la edad avanzada es un factor protector para esta complicación. Varios estudios multicéntricos coinciden en describir que los pacientes de mayor edad presentan con menos frecuencia eventos embólicos ^{29, 30}.

En las embolias que se producen antes del tratamiento se objetiva un aumento significativo del porcentaje de mujeres que se iguala prácticamente a los hombres, las mujeres en las diferentes series publicadas ^{34, 35, 36} tenían mayor edad y mayor comorbilidad lo que justifica que las embolias en este período se dan en pacientes de mayor edad y mayor comorbilidad que el resto de embolias.

En la serie de Sevilla et al ³⁴ de 621 casos confirman estos resultados, las mujeres tenían mayor edad, más frecuencia de diabetes mellitus y enfermedad nosocomial lo que justificaba su peor pronóstico y menor porcentaje de cirugía.

En las embolias producidas tras una semana de tratamiento se ha demostrado que las causan sobretodo *Enterococcus sp* de ahí que de nuevo aumente la edad media ya que esta infección se da sobre todo en los pacientes de mayor edad y por tanto también con mayor comorbilidad.

En nuestro estudio el haber padecido un accidente cerebrovascular isquémico previo se mostró como un factor independiente de riesgo de embolia en el análisis global pero demostrándose únicamente como factor de riesgo en los eventos tras una semana del inicio del tratamiento antibiótico. Prácticamente no existen datos en la literatura que analicen este factor en la EI, podría tratarse de un factor de confusión ya que el episodio registrado como embólico en esta fase alejada de la fase aguda podría deberse a otros motivos no relacionados directamente con la EI sino con las características basales del paciente y su riesgo de ictus en general.

Toda esta variedad de factores descritos hacen que todavía sea difícil predecir el riesgo embólico de forma individual cuando el paciente ingresa por un EI.

Recientemente se han propuesto dos escalas de riesgo, una por un grupo francés⁷⁷ y otra por un grupo italiano¹⁰⁰ que permiten predecir el riesgo embólico de los pacientes a su ingreso y tomar decisiones terapéuticas orientadas a prevenirlos si el riesgo es alto.

El sistema italiano proponía únicamente dos factores en una cohorte multicéntrica de 1456 pacientes, se asignaba un punto si la infección era por *S. aureus* y uno si la vegetación era superior a 13 mm, se consideró alto riesgo si tenían los dos puntos y comprobaron que fue un buen predictor de riesgo¹⁰⁰.

La escala de riesgo del grupo francés fue más compleja, fue también un estudio multicéntrico de 847 pacientes que se siguieron durante 6 meses. Se asignó un punto por cada una de las siguientes covariables: diabetes, fibrilación auricular, vegetación mayor a 10mm, y a la suma de esta puntuación se añadía la edad que en su análisis fueron factores de riesgo y se generaba mediante una fórmula matemática la predicción de riesgo embólico en cada día de evolución hasta los 180 días de seguimiento⁷⁷.

En ambos casos se usaron medidas estandarizada de tamaño de la vegetación por ETE y se realizó sistemáticamente pruebas de imagen para detectar eventos subclínicos

Otro de los objetivos de nuestro estudio fue la validación de ambos sistemas en una cohorte de nuestra población contemporánea a dichos estudios para poder establecer su uso sistemático o no en nuestro medio. El resultado fue que estas escalas no predecían de forma adecuada el riesgo embólico de nuestros enfermos ni antes ni después del tratamiento y los motivos para esta discordancia pueden ser múltiples. En primer lugar porque los factores de riesgo elegidos para la elaboración de la escala no lo fueron en nuestra población salvo la infección por *S.aureus*.

La edad que para el cálculo del riesgo de la escala francesa siempre suma riesgo, en nuestra población al igual que otros estudios^{29, 30} fue un factor protector de eventos embólico y no de riesgo como proponen. Otros factores como la diabetes y la presencia de FA no fueron factores de riesgo

en nuestra población ni han sido observados como tales en los estudios revisados en la literatura. Las consideraciones respecto al tamaño de la vegetación en nuestra población ya han sido ampliamente expuestas con anterioridad.

Se incluyó como otra variable de riesgo para embolismos durante la hospitalización el haber tenido embolismos previos al tratamiento, sin embargo esta circunstancia no ocurrió en ningún caso en nuestra población.

Esta escala de riesgo asigna además un riesgo exponencial a medida que pasan los días sin considerarse la disminución del riesgo a partir de la semana o dos semanas del inicio del tratamiento antibiótico resultando paradójico que el riesgo a 180 días fuera superior que a los 7 días.

En las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁷ se hace mención a la calculadora de riesgo embólico propuesta por el grupo francés pero no se pronuncian sobre su recomendación de usarla en el manejo de estos pacientes.

Estas dos escalas se han intentado validar en dos estudios recientemente publicados, uno de ellos en una cohorte de 153 pacientes de un centro español¹⁰¹ y el otro en 533 pacientes de un centro francés¹⁰² con resultados dispares, aunque ambos concluyen que las dos escalas tienen un poder predictivo moderado en su población, el primero considera que el sistema francés clasifica a los enfermos de bajo riesgo de forma menos errónea y el segundo que el sistema italiano ofrece mayor capacidad predictiva siendo además su fácil aplicación una ventaja a considerar.

En nuestra población tras estos resultados no parece recomendado su uso sistemático por lo que la predicción de riesgo embólico debe de seguir haciéndose en base a los factores de riesgo que hemos encontrado, la infección por *S.aureus*, hongos, la afectación de la válvula mitral y el tamaño de la vegetación con las consideraciones antes expuestas y sobre todo en la población más joven, por debajo de los 65 años.

La aparición de eventos embólicos en la EI empeora el pronóstico presentando mayor mortalidad, un 32% de mortalidad frente al 27% de los pacientes sin embolia. Los factores relacionados con la mortalidad en estos pacientes fueron la edad, la presencia de comorbilidades, otras

complicaciones asociadas sobretodo las que afectaban al nivel del sistema nervioso central

El 31% de los pacientes que sufrieron un evento embólico fueron operados durante el ingreso, de ellos el 8% lo hicieron de forma precoz, este porcentaje fue significativamente menor al porcentaje de pacientes que se operaban cuando no habían sufrido esta complicación y que llegó al 41% durante el ingreso y 13% de forma precoz, menor aún fue cuando la embolia se producía durante la primera semana que sólo se operaba el 25% de los pacientes.

Los pacientes que habrían sufrido una embolia y fueron intervenidos tenían una media de edad menor, menor comorbilidad y menor riesgo quirúrgico. La indicación de cirugía fue en su mayor parte por insuficiencia cardiaca, existencia de insuficiencia valvular severa, etiología por microorganismo virulento o extensión perivalvular.

El tratamiento quirúrgico redujo la mortalidad del 36,8% al 24,1% en los pacientes que habían sufrido un embolismo.

En la población que se sometió a cirugía precoz independientemente del motivo de la cirugía, se demostró que tenían una incidencia menor de embolias (21%) respecto a los que se intervinieron pasados siete días (31%).

Recientemente se han publicado dos grandes estudios multicéntricos, rdbomizados^{157, 158} que han establecido claramente que la cirugía precoz reduce de forma significativa el riesgo de embolismos y a raíz de ellos, las nuevas guías ESC de 2015¹⁷ recomiendan el tratamiento quirúrgico para la prevención de embolismos en pacientes con vegetaciones mayores de 15 cm y mayores de 10cm si ya ha existido un evento embólico estando en tratamiento antibiótico adecuado o con insuficiencia valvular asociada y riesgo operatorio bajo.

Sin embargo en nuestra práctica clínica el porcentaje de pacientes intervenidos con la única indicación de prevención de riesgo embólico sigue siendo muy bajo por lo que el verdadero papel de la cirugía precoz en este escenario aún no está bien definido.

A lo largo de las tres décadas evaluadas se objetiva un aumento del porcentaje de pacientes intervenidos quirúrgicamente. Además se observa un aumento de los pacientes intervenidos durante el ingreso inicial, en la

fase activa de la enfermedad y específicamente durante la primera semana, lo que podría influir favorablemente tanto en la prevención de embolismos como en su pronóstico. Esto se asemeja a lo observado en otras series publicadas en los últimos años aunque en algunos estudios llega a ser incluso superior lo que indica en general una tendencia a intervenir quirúrgicamente a un mayor número de pacientes y más precozmente^{153, 154, 155}.

Sin embargo el momento más adecuado para llevar a cabo la cirugía en pacientes con EI es difícil de establecer sobre todo cuando se plantea para prevenir complicaciones en la fase aguda donde la mortalidad en algunos casos puede ser superior. No existen estudios prospectivos aleatorizados sobre la eficacia de la cirugía en esta fase aunque las guías actuales la indican de forma clara especificando además si la cirugía debe ser emergente, urgente o diferida en las diferentes situaciones¹⁷.

Existen tres situaciones en las que debe pensarse en el tratamiento quirúrgico en la fase activa de la enfermedad: insuficiencia cardíaca por disfunción valvular, persistencia del cuadro séptico y la prevención de embolismos sistémicos en pacientes con vegetaciones de gran tamaño¹⁵³.

La indicación quirúrgica más frecuente de forma global y que generalmente no suele ser única, sigue siendo la aparición de insuficiencia cardíaca seguida de la existencia de insuficiencia valvular severa, afectación perivalvular, endocarditis protésica precoz o microorganismo virulento.

Estos resultados son comparables a los recopilados en Europa que señalan que alrededor del 50% de los pacientes son intervenidos en la fase activa de la enfermedad, por insuficiencia cardíaca en el 60% de los casos, 40% por sepsis refractaria, 18% por complicaciones embólicas estando presente en muchos casos una combinación de diferentes indicaciones¹⁶³.

La mortalidad de la EI a pesar de los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos sigue siendo elevada, en nuestra serie fue del 29% considerando mortalidad hospitalaria, similar a lo observado en otros estudios. Analizando la evolución de la mortalidad a lo largo de los años se objetiva un incremento significativo probablemente debido al aumento de casos causados por microorganismos más virulentos como *S.aureus*, mayor edad y mayor número de pacientes con comorbilidades.

La mortalidad oscila entre el 20-30% en algunas series españolas publicadas^{28, 38}, en la serie de casos entre el año 2000 y 2011 la mortalidad hospitalaria fue similar, 29%²⁸, mientras que algunas series más recientes han comunicado cifras inferiores al 20%¹⁷⁴.

La mortalidad hospitalaria depende de forma muy importante de factores asociados al propio paciente, a la infección y a sus complicaciones^{166, 172, 180}.

Los factores pronósticos determinados mediante nuestro análisis coinciden con los objetivados en un trabajo publicado por Gálvez-Acebal et al³⁸ donde se analiza esta cohorte entre los años 1984 y 2006, los factores de riesgo independientes de mortalidad fueron el Índice de Charlson, la endocarditis protésica, la infección por *S.aureus*, la insuficiencia cardíaca, complicaciones neurológicas, shock séptico, extensión perivalvular y fracaso renal agudo. La infección por *S.viridans* y el tratamiento quirúrgico resultaron ser factores protectores.

Al igual que en otras series^{177, 181, 182} la media de edad de los pacientes que fallecían era mayor, tenían mayor índice de comorbilidad, siendo la tasa de mortalidad especialmente alta en enfermos con enfermedad renal crónica (37%) y enfermedad hepática que estaba en un 43%, algunas series españolas han publicado mortalidad de los pacientes hepatópatas de hasta el 50%³⁷. Las EI de adquisición nosocomial también tuvieron mayor mortalidad. Las mujeres tuvieron mayor tasa de mortalidad probablemente relacionado con su mayor índice de comorbilidad y su mayor edad.

La mortalidad fue mayor en endocarditis protésicas sobre todo las precoces llegando al 47%, similar a otras series donde se recoge una mortalidad del 50% de endocarditis protésicas precoces²⁸.

Respecto a los microorganismos fue la endocarditis por *S.aureus* la tuvo la mayor mortalidad (44%) como ya se había demostrado en los estudios previos, justificado por su especial virulencia y estar implicado en las principales complicaciones tales como shock séptico o lesiones neurológicas. En segundo lugar los microorganismos que resultaron más mortales fueron los *estafilococos coagulasa negativos* y los hongos. La mortalidad fue significativamente menor en las infecciones por *S.viridans* que resultó ser un factor protector y por *S.bovis*.

La aparición de complicaciones marcó significativamente las tasas de mortalidad en la población sobre todo por aparición de insuficiencia cardiaca, la aparición de complicaciones neurológicas siendo especialmente alta si existían hemorragia intracraneal que llegó al 48% y shock séptico que morían el 65% de los pacientes en nuestra serie.

Los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico presentaron una menor mortalidad resultando la cirugía ser un factor protector, esta circunstancia ha sido observada en diferentes estudios sin embargo el papel exacto del tratamiento quirúrgico en la EI 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.

A pesar de estas consideraciones el papel del tratamiento quirúrgico en cada vez más relevante en la EI siendo decisivo en determinadas complicaciones como IC y sepsis quedando todavía por definir su papel en otras situaciones como la prevención de embolismos o para prevenir complicaciones en pacientes que permanecen estables.

Dado el creciente aumento de edad de los pacientes con EI hemos querido estudiar el comportamiento de esta enfermedad en la población anciana, mayores de 75 años, como ya hemos mencionado anteriormente a estas edades el porcentaje de mujeres casi se iguala al de hombres, hemos encontrado en esta población como es esperable más comorbilidades, más presencia de cardiopatía previa, sobre todo afectación valvular degenerativa. El microorganismo más frecuente fue también el *S.aureus* con un aumento significativo de *Enterococcus sp* y de *S.bovis* generalmente en relación a bacteriemias durante la realización de pruebas genitourinarias y gastrointestinales.

Respecto a las complicaciones se encontró menor número de casos de extensión perivalvular y de embolias en la primera semana de tratamiento así como de hemorragias intracraneales, el resto de complicaciones se dieron de forma similar salvo el fracaso renal agudo que fue más frecuente.

Lo más significativo en esta población fue la reducción en el porcentaje de pacientes que se intervenían que cae hasta el 16% y su

mortalidad, probablemente relacionado con esto, se eleva al 41% respecto a los menores de 75 años cuya tasa de mortalidad está en el 26%. En otros estudios en los que se valora la población anciana los resultados han sido similares^{29, 30, 31, 32}, también se objetiva el aumento de la proporción de mujeres y la prevalencia de comorbilidades como la diabetes.

Estos mismos estudios demuestran que los pacientes de mayor edad presentan con menos frecuencia embolias y fenómenos inmunitarios, sin embargo no hay consenso respecto a las complicaciones perianulares. Aunque nuestro estudio ha demostrado mayor mortalidad con la edad, las series publicadas muestran resultados dispares.

El estudio más extenso realizado hasta la fecha demostró que una edad superior a 65 años era un factor independiente de mortalidad¹⁹. Sin embargo, un estudio multicéntrico español objetivó que pese a que existía una tendencia creciente en la mortalidad intrahospitalaria en función de la edad, las diferencias se debían a un incremento de la mortalidad postoperatoria ya que la mortalidad de los pacientes no sometidos a cirugía se mantuvo estable en los diferentes grupos de edad²⁹.

Respecto a la mortalidad quirúrgica tampoco hay acuerdo respecto a si es mayor en estos enfermos. En un estudio específico en octogenarios presentaron más infecciones estreptocócicas y menos vegetaciones, se intervinieron menos al igual que nuestra población y tuvieron una menor mortalidad hospitalaria³⁰.

7. CONCLUSIONES.

1. Hemos observado cambios importantes en las características clínicas y epidemiológicas de la endocarditis infecciosa a lo largo del período de estudio sobre todo en relación a la forma de adquisición cada vez más relacionada con la atención sanitaria, afectando a personas de mayor edad, con más enfermedades concomitantes, con valvulopatías degenerativas y producidas sobretodo por *S. aureus* con aumento de otros agentes etiológicos como *Enterococcus sp* y *Streptococcus bovis*.

2. Una de las complicaciones que siguen siendo muy frecuentes e implicadas en el pronóstico es la aparición de embolismos. Los factores de riesgo relacionados con eventos embólicos son la infección por *S. aureus*, por hongos, la afectación de la válvula mitral y el tamaño de la vegetación, ésta última en las embolias que se producen antes del tratamiento antibiótico. La edad avanzada es un factor protector para embolia.

3. Se ha demostrado que los factores de riesgo de embolismos pueden ser diferentes según el momento que se produce el evento respecto al inicio del tratamiento antibiótico adecuado.

4. El inicio del tratamiento antibiótico adecuado se ha mostrado como el principal factor que reduce los embolismos siendo su incidencia mucho más baja tras una semana del mismo.

5. Las escalas existentes de predicción de riesgo embólico no han resultado útiles en nuestro medio. Debemos predecir el riesgo en función de los factores que hemos objetivado, sobre todo aplicados a la población más joven. Identificar desde el ingreso a pacientes de mayor riesgo permitirá tomar decisiones terapéuticas para prevenirlos.

6. La mortalidad hospitalaria de la endocarditis infecciosa en nuestra serie sigue siendo muy alta y relacionada con factores como la edad, infección por *S. aureus*, *estafilococos coagulasa negativos* y *hongos*, así como aparición de complicaciones sobretodo insuficiencia cardíaca, complicaciones neurológicas y shock séptico.

7. La cirugía precoz en la endocarditis infecciosa cada vez se realiza con más frecuencia y ha demostrado mejorar el pronóstico en cuanto que reduce el avance de la enfermedad evitando complicaciones graves como los embolismos y otras.

8. Los pacientes que habían sufrido un embolismo se sometieron con menos frecuencia a tratamiento quirúrgico sin embargo éste demostró reducir la mortalidad en estos pacientes.

9. En la población anciana se produjo un menor porcentaje de embolias y otras complicaciones. Los pacientes mayores se intervinieron con menor frecuencia, hecho que probablemente determinó su mayor mortalidad.

10. Los avances en los últimos años en cuanto a técnicas diagnósticas, nuevos regímenes de antibioterapia y aumento del número de pacientes sometidos a cirugía precoz aún no han conseguido modificar sustancialmente el pronóstico global de esta enfermedad.

11. La mejoría pronóstica debe comenzar por la prevención, se deben extremar las medidas de asepsia ante la realización de procedimientos invasivos para evitar las bacteriemias de origen nosocomial y se deben identificar los pacientes de más riesgo de sufrir endocarditis infecciosa para intentar conseguir un diagnóstico más temprano de la enfermedad.

12. Los pacientes deben ser tratados por equipos multidisciplinares con experiencia en la toma de decisiones sobre esta patología y con identificación temprana de pacientes que requerirán cirugía precoz con mayor probabilidad o que tienen más riesgo de muerte.

8. **BIBLIOGRAFÍA.**

- 1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *The Lancet* 2012; 379:965-975.
- 2. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92:124-30.
- 3. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 (7):394-406.
- 4. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J* 1995; 16:394-401.
- 5. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bovet A, Briancon S et al. Changing profile of infective endocarditis: results of 1-year survey in France. *JAMA*. 2002; 288:75-81.
- 6. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco- Lecompte T, Chirouze C, Iung B et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1 year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012; 18:E255-30.
- 7. De Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010 May; 85:422-6.
- 8. Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart*. 2006 Nov; 92:1694-700.
- 9. Stehens WE, Delahunt B, Zuccollo JM. The histopathology of endocardial sclerosis. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9:161-173.
- 10. Braunwald. *Tratado de Cardiología 7ªED. Volumen 2. Endocarditis infecciosa. Capitulo 58. Pag 1633-1658.*
- 11. Moreillon P, Que Ya. Infectious endocarditis. *Lancet* 2004; 363:139-149.
- 12. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:225-32.
- 13. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005; 91:715-8.
- 14. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children

- undergoing interventional procedures (CG64). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/CG64>.
- 15. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; 385:1219-28.
 - 16. Njuguna B, Delahaye F. Infective endocarditis prophylaxis: a review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2017; 15:127-136.
 - 17. Habib G, Lancelotti P, Antunes MJ, Bonglorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. (*ESC. Eur Heart J* 2015;36(44): 3075-3128)
 - 18. Tornos P, Iung B, Permyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005; 91:571-575.
 - 19. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9; (5):463-73.
 - 20. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001; 85:590-3.
 - 21. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007 Mar; 28:760-5.
 - 22. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 46-53.

- 23. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010 Jun 26; 121: 458-77.
- 24. Nuñez-Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosal L, Vallejo Camazón N, Sopena Galindo N, Casas García I, et al. Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:15-22.
- 25. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruíz J, Reguera JM, Noureddine M, De la Torre J y de Alarcón A on behalf of the el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1683-1690.
- 26. Ruiz M, Sánchez MP, Domínguez JC; Pineda SO, Peñas ER, Rubio MD, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical features and outcome. *J Heart Valve Dis*. 2005; 14:11-4.
- 27. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron*. 2002; 91:203-9.
- 28. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, GAlañanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:E522-30.
- 29. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation*. 2010; 121:892-7.
- 30. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA; Fernández C, Sarriá C, López J, et al. Endocarditis infecciosa en pacientes octogenarios. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:329-33.
- 31. Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect*. 2011; 63:131-5.

32. Sy RW, Krittharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010 Aug; 31:1890-7
33. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:48.
34. Sevilla T, Revilla A, López J, Vilacosta I, Sarria C, Gómez I, et al. Influence of Sex on left-sided infective endocarditis. *Rev. Esp Cardiol*. 2010 Dec; 63: 1497-500.
35. Sambola A, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Roca I, González- Alujas T, Serra B, et al. Sex differences in native-valve infective endocarditis in a single tertiary-care hospital. *Am J Cardiol*. 2010 Jul 1; 106:92-8.
36. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre and comorbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39:101-7.
37. 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; 29: 1271-5.
- 38. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, Marquez M, Lomas JM, de la Torre-Lima J, Hidalgo-Tenorio C, de Alarcón A; Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis*. 2010 Jan 22; 10:17.
 - 39. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, Del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Créixems M, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 1213-7.
 - 40. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27:105-15.
 - 41. Corredoira J, Alonso MP, Coira A, Casariego E, Arias C, Alonso D, et al. Characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis and its

- differences with *Streptococcus viridans* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27: 285-91.
- 42. Martínez- Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, De la Torre-Lima J, Plata-Ciézar A, Reguera-Iglesias JM, Ruiz-Morales J, Maquez-Solero M, Gálvez-Acebal J y De alarcón-González A por el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Endocarditis por enterococos: análisis multicéntrico de 76 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(10):571-579.
 - 43. Haro JL, Lomas JM, Plata A, Ruiz J, Gálvez J, De la Torre J, Hidalgo-Tenorio C, Reguera JM, Márquez M, Martínez-Marcos FJ, de Alarcón A, por el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Endocarditis en válvulas nativas izquierdas por estafilococos coagulasa negativos: una entidad en alza. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26(5):263-8.
 - 44. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010 Jul 15; 51:131-40.
 - 45. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voight JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiography* 2010; 11:202-19.
 - 46. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schonheyder HC, Berning J, Gill S, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography: *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:414-20.
 - 47. Incani A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelle A, Athan E. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32: 1003-8.
 - 48. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, Rogers J, et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991; 100: 351-3.
 - 49. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanan E, Sahar G, et al. The impact of intraoperative transesophageal

- echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 299-302.
50. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudevan SV, Siegel RJ, Shiota T. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 149-54.
51. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Sheffel h, et al. Multislice computed tomograph in infective endocarditis: comparison with transesopahgeal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 436-44.
52. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C. Olaison L, Svensson G. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012; 22:2407-14.
53. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier I, Casalta JP, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increases valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:2374-82.
54. Rouzet F, Chequer R, Bernali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, Iung B, Vahanian A, Le Guludec D, Hyafil F. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med.* 2014; 55:1980-5.
55. Loyens M, Thuny F, Grisoli D, Fournier PE, Casalta JP, Vitte J, Habib G, Raoult D. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. *Int J Cardiol.* 2013; 167: 600-2.
56. Leipidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collart F, Raoult D. Quantitative histological examination of mechanical heart valves. *Clin Infec Dis* 2005; 40:655-661.
57. Leipidi H, Casalta JP, Fournier PR, Habib G, Collart F, Raoult D. Quantitative histological examination of bioprosthetic heart valve. *Clin Infec Dis* 2006; 42:590-596.
- 58. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638.

59. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, García M, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 2023-9.
60. 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.
61. Fowler Jr VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005. Jun 22; 293:3012-21.
62. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007 Apr; 83:1295-302.
63. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al: Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114:635-640.
- 64. De Castro, Magni G, Beni S, Cartoni K, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz S, Fedele F, Pandian N. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997; 80:1030-1034.
65. Heinle S, Wilderman N, Harrison K, et al: Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994; 74:799-801.
66. Yvorchuk KJ, Chan KL. Application of transthoracic and transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 14:294-308.
- 67. 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.
68. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 14:294-308.
- 69. 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.

- 70. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis. Prognostic value of echocardiography. *Circulation* 2005; 112:69-75.
- 71. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007; 154: 1086-94.
- 72. Widmer E, Que YA, Entenza JM, Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8: 271-279.
- 73. Hetzer R, Hummel M. Thromboembolism and endocarditis it's not simply the vegetation. *European Heart Journal* 2001; 22:811-812.
- 74. Ileri M, Alper A, Senen K, Durmaz T, Atak R, Hisar I et al. Effect of Infective endocarditis on blood coagulation an platelet activation and comparison of patients with to those without embolic event. *Am J Cardiol* 2003;91:689-692,
- 75. Cabell Ch, Pond KK, Peterson G, Durack D et al. The risk of stroke and death in patient with aortic and mitral valve endocarditis. *Am H J* 2001; 142: 75-80
- 76. Durante Mangoni 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.
- 77. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C et al. Prediction of Symptomatic Embolism in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1384-1392.
- 78. Anavekar NS, Schultz JC, Correa D et al. Modifiers of symptomatic embolic risk in infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 2011; 86 (11): 1068-1074.
- 79. Habib G. Embolic risk in subacute bacterial endocarditis: determinants and role of transesophageal echocardiography. *Current Infectious Disease Reports* 2005; 7:264-271.
- 80. Erbel R, Liu F, Ge J, et al: Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995; 16:588-602.

81. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, et al: Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986; 112: 107-113.
82. Stafford WJ, Petch J, Radford DJ. Vegetations in infective endocarditis: clinical relevance and diagnosis by cross sectional echocardiography. *Br Heart J* 1985; 53:310-313.
83. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, et al. Infective endocarditis 1983-1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1227-1233.
84. Mugge A, Daniel WG, Gunter F, et al. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:631-638.
85. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk complications: *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1191-1199.
86. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996; 100:90-97.
87. Thuny F, Belliard O, Pergola V et al. Prognostic factors in infective endocarditis. The FRIEND study. *Circulation* 2002; 106: II-547.
- 88. Luaces M, Vilacosta I, Fernández C, Sarriá C, San Román JA, Graupnerv C, Nuñez-Gil IJ. Vegetation size at diagnosis in infective endocarditis: influencing factors and prognostic implications. *Int J Cardiol*. 2009 Sep 11; 137(1):76-8.
89. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88: 53-60.
90. Shapiro S, Kupferwasser L. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1077-1079.
91. Pergola V, Di Salvo G, Habib G et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *S.bovis* endocarditis with those of other pathogens. *Am J Cardiol* 2001; 88:871-875.

92. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:290-4.
93. Mohty D, Coviaux F, Pachirat O. et al. Clinical impact of vegetation size and type of organism in patients with infective endocarditis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(Suppl 2):340A.
- 94. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S et al. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1365-71.
 - 95. Thuny F, Habib G, Dolley Y, Canault M et al. Circulating Matrix Metalloproteinases in infective endocarditis: a possible marker of the embolic risk. *PLoS One* 2011 Apr 14; 6(4): e18830.
 - 96. Butcher JT, Nerem RM. Valvular endothelial cells and the mechanoregulation of valvular pathology. *Phil.Trans.R.Soc B* 2007; 362,1445-1457.
97. Korkmaz S, Ileri M, Hisar I, Yetkin E, Kosar F. Increases levels of soluble adhesion molecules, E-selectin and P-selectin, in patients with infective endocarditis and embolic event. *Eur Heart J* 2001; 22: 874-878.
- 98. 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.
 - 99. Anavaskar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1180-6.
 - 100. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini, Pasticci MB, Chinello et al Investigators of the Italian Study on endocarditis. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on endocarditis (SEI). *BMC Infectious Diseases* 2014; 14: 230-240.
 - 101. Castiñeira- Busto M, Abu-Assi E, Martínez-Monzonis A, Peña-Gil C, Raposeiras-Roubin S, González-Juanatey JR: Predicting the risk of systemic septic embolism in patients with infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68:78-9.
 - 102. Fauchier L, Pericart L, Bourguignon T, Bernard L, Clementy N et al. Prediction of Systemic Septic Embolism in Patients with Left-

- Sided Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017; s69 (15): 1992-1993.
- 103. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, et al. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration of Endocarditis-Prospective Cohort Study: *Arch Intern Med* 2009; 169:463-73.
 - 104. García-Cabrera E, MSc, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova R, Noureddine M, Plata A, Lomas JM, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruiz-Morales J, Martínez. Marcos J, Reguera JM, De la Torre J, de Alarcón González A of behalf of the Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases (SAEI) and the Spanish network of research in Infectious Diseases: Neurological complications of Infective endocarditis. Risk factors, outcome and impact of Cardiac Surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013; 127:2272-2284.
 - 105. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of Infective Endocarditis in Spain in the Last 20 Years. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Sep; 66(9):728-733.
 - 106. Slipczuk L, Codolosa JN, Dávila Carlos D, Romero-Corral A, Yun J, Pressman G, Figueredo V. Infective endocarditis Epidemiology over five decades: a systematic review. *Plos One*. 2013, 8; 12 e82665.
 - 107. Heiro M, Nikoskelainem J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17 year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160:2781-7.
 - 108. Okazaki S, Yoshloka D, Sakaguchi M, Sawa Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors and postoperative outcome. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 255-62.
 - 109. Hess A, Klein I, Iung B, Lavallee P, Illic-Habensus E, Dornic Q, Arnoult F, Mimon I, et al. Brain MRI finding in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1579-84.
 - 110. Iung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage I, Al Attar N, Ruimy R, Leport C, Wolff M, Duval X. Determinant of cerebral lesions in endocarditis on systematic

- cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke* 2013; 44: 3056-62.
- 111. Tornos P, Almirante B, Mirabert S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *S. aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 473-5.
 - 112. Thuny F, Beurtherest S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2027-33.
 - 113. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, et al. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:489-95.
 - 114. Wibring M, Irmscher L, Alexiou K, Matschke K, Tugtekin SM. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 18; 740-7.
 - 115. Ducruet AF, Hickman ZI, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J, Connolly ES. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev* 2010; 33: 37-46.
 - 116. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:742-8.
 - 117. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in leftsided native valve infective endocarditis. Characteristics, prognosis and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11: 668-75.
 - 118. Shlue AB, Stancovern AB, Purcell JB, Pinkston K, Wang A, Khera A, De Lemos JA, Peterson GE. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2010; 106:1011-5.
 - 119. Purcell JB, Patel M, Khera A, De Lemos JA, Forbess LW, Baker S, Cabell CH, Peterson GE. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 101:1479-81.
 - 120 San Román JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gomez I, Fernández-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007; 120:369-77.

- 121 Hasbun R, Vikram Hr, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adultos: risk classification for mortality. *JAMA* 2003; 289:1933-40.
- 122. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Román JA; Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E. González –Juanatey C et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valve. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1254-60.
- 123. Anguera I, Miró JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Farinas MC et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98:1261-8.
- 124 Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002;167:19-24
- 125. Jenkis NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J* 2005; 26:213-4.
- 126. Bashore T; Cabell C. Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006; 31:274-352.
- 127. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, Tumietto F, Ambrosini V, Ferreti A et al. 18F-FDG PET/TC diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40:1190-6.
- 128. Akhyari P, Mehrabi A, Achiwana A, Kamiya H, Nimpts K, Minol JP, Tochtermann U, Godehardt E, Weitz J, Lichtenber A, Karch M, Ruhparwar A. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis?. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397:1261-6.
- 129. Regueiro A, Falces C, Cervera C, Del Rio A, Pare JC, Mestres CA, Castaneda X, Pericas JM, Azqueta M et al. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol* 2013; 112:1646-51.
- 130. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986; 58:1213-7.
- 131. González-Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J, Crespo F, García-Porrúa C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR.

Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:9-19.

132. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2010; 17:516-9.

133. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1782-7.

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

135. Widmer E, Que YA, Entenza JM, Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Resp* 2006 Jun; 8:271-9.

136. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007 Jun 15; 44:1585-92.

137. Fernández Guerrero MI, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, De 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 Nov; 86:363-77.

138. McDonald JR, Olaison I, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005. Jul; 118:759-66.

139. Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 Nov; 36:2355-9.

140. Olaison I, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002 Jan 15; 34:159-66.

141. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, Moser C, Sogaard P, Arpi M., Bruun NE. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 2013; 127:1810-7.

142. Miro JM, Pericas JM, Del rio A. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course

gentamicin or ampicillin plus ceftriaxona: that is the question. *Circulation* 2013; 127:1763-6.

143 Gavalda J, Leon O, Miro JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcon A, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007 Apr 17; 146:574-9.

144. Canton R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother* 2010 Jun; 65: 1126-36.

145. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. *Staphylococcus aureus* bacteriemia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S aureus* and methicillin-resistant *S aureus* bacteriemia. *Am Heart J.* 2004 Mar; 147:536-9.

146 Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering Jr RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004 Jun; 42:2398-402.

147. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering Jr RC. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004 Jun 15; 38:1700-5.

148. Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med* 2006 Aug 17; 355:653-65.

149. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri B, Gerber MA, Tani LY, Gewith MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications: a statement for healthcare professional from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Councils of Clinical Cardiology, Stroke and Cardiovascular Surgery and Anesthesia. American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:e394-e434.

150. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spry MJ, Watkin RW. Working Party of the British Society of Antimicrobial Chemotherapy. Guideline for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:269-89.
151. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *IDSA guidelines Clin Infect Dis* 2004; 38: 1651-72.
152. Cervera C, Del Rio A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A, Falces C, Mestres CA, Marco F, Robau M, Gatell JM, Miro JM. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:587-92.
153. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010; 121:1141-52.
154. Thuny F, Habib G. When should we operate on patient with acute infective endocarditis? *Heart* 2010; 96:892-7.
155. Kang DH. Timing of surgery in infective endocarditis. *Heart* 2015; 101: 1786-91.
156. Tornos P. Endocarditis infecciosa: una enfermedad grave e infrecuente que precisa ser tratada en hospitales con experiencia. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:1145-7.
- 157. Kim DH, Kang DH, Lee MZ, Yun SC et al. Impact of Early Surgery on Embolic Events in Patients with Infective Endocarditis. *Circulation* 2010;122: S17-S22
 - 158. Kang DH, Kim YJ, Kim SH et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2466-73
 - 159. Vaharian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancelotti P, Price S et al. The joint Task Force on the Management of Vascular Heart Disease of the European Society of CARDiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines of the management of valvular heart disease (versión 2012). *European Heart Journal* 2012; 33, 2451-2496.

- 160. Gutierrez-Martín MA, Gálvez-Acebal J, Araji O. Indications for surgery and operative techniques in Infective Endocarditis in the Presente Day. *Infectious Disorders and Drugs Therapy* 2010; 10:32-46.
- 161. Chu V, Park L, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, Miro JM, Mudrick D, Strahilevitz J, Durante-Mangoni E et al. for the Internacional Collaboration of Endocarditis (ICE) Investigators. Association between surgical indications, operative risk and clinical outcome in infective endocarditis: A prospective study from the international collaboration on Endocarditis. *Circulation* 2015; 131:131-140.
- 162. Erbel R. The new strategy in Infective Endocarditis: early Surgery based on early diagnosis: are we too late when early surgery is best? *Circulation* 2015; 131:121-123.
- 163. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005; 91:571-5.
- 164. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockwandt U. Euroscore II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr; 41(4):734-44.
- 165. Gaca JB, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, Hughes GC, Glower DD, Gammie JS, Smith PK. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:98-106.
- 166. Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, Englberger L, Konig T, Schonholf F, Reineke D, Roost-Krahenbuhl E, Schmidli J, Czerny M, Carrel TP. Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94:1204-10.
- 167. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis. a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133:144-9.
- 168. Fabri 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.
- 169. Hoen B, Dual X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2013; 368:1425-33.
- 170. Castillo FJ, Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Mesa D, Suarez de Lezo J. Cambios en el perfil clínico, epidemiológico y pronóstico de

- la endocarditis infecciosa nativa izquierda sin lesión cardíaca predisponente. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68 (5):441-451.
- 171. Cahill TJ, MBBS, BAddour MD, Habib G, MD, Hoen B. Salaum E, Petterson GB et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*.2017; 69(3):325-44.
 - 172. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109:1745-9.
 - 173. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Arden C, Grothier L, Wilson J, Campbell B, Gohleke-Barwolff C. Mestres CA, Rosenhek R. Pibarot P. Otto C. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group *Heart* 2014; 100:524-7.
 - 174. Hoen B. Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL; Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
 - 175. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le MV, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Leport C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007; 28; 59-64.
 - 176. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, Ferrera C, Olmos C. Gomez I, San Román JM. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1749-54.
 - 177. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, Avierinos JF, Riberi A, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012; 164: 94-101.
 - 178. Alagna L. Park LP. Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, Wray D, Gordon D, Delahaye F, Edathodu J, Miro JM, Fernández-Hidalgo N, Nacinovich FM, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the Internacional Collaboration on Endocarditis- Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 566-75.
 - 179. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CV. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 41:406-9.
 - 180. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of

- infective endocarditis: a study of patients surviving over one year after initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis* 2008; 8:49.
- 181. Fernández-Hidalgo, N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galinares M, Pahissa A. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E522-30.
 - 182. Martínez-Selles M, Muñoz P, Estevez A, del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Creixems M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1213-7.
 - 183. Mothles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91; 1407-12.
 - 184. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2438-88.
 - 185. Mestres CA, Paré JC, Miró JM y el Grupo de Trabajo de la Endocarditis Infecciosa del Hospital Clinic de Barcelona. Organización y funcionamiento de un grupo multidisciplinario de diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa: perspectiva de 30 años (1985-2014). *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(5): 363-368.
 - 186. 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.
 - 187. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971; 285; 1441-6.
 - 188. Muckart D, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 11: 1789-1795.
 - 189. Lemeshow S, Hosmer D. A review of goodness of fit statistic for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982; 92-106.

- 190. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2^aed. New York: John Wiley & Sons; 2000. Para curvas ROC.