

CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS

Juan Asensio Nogueira

Tutor: Dr. Javier López Díaz



Universidad de Valladolid

ÍNDICE

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

3. HIPÓTESIS

4. OBJETIVO

5. METODOLOGÍA

6. RESULTADOS

6.1. INCIDENCIA

6.2. FACTORES DE RIESGO

6.2.1. Cardiológicos

6.2.2. No cardiológicos

6.3. ETIOLOGÍA

7. DISCUSIÓN

7.1. LIMITACIONES

7.2. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFÍA

9. ANEXOS

1. ABSTRACT

Introducción y objetivos: La endocarditis infecciosa es una enfermedad clásica cuya mortalidad ha permanecido estable durante las últimas décadas, a pesar de los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas. El objetivo de este trabajo es comprobar los cambios epidemiológicos que ha sufrido esta patología durante los últimos años, y que pueden ser los causantes de que su pronóstico no se haya modificado.

Métodos: Se ha realizado una revisión bibliográfica en la que se han incluido artículos sobre endocarditis infecciosa izquierda, que estudian las características de ésta o de alguno de los factores de riesgo asociados a ella.

Resultados: Las valvulopatías degenerativas han pasado a ser las cardiopatías predisponentes de endocarditis más frecuentes, y ha aumentado el porcentaje de pacientes que no tenían una cardiopatía previa conocida. La edad media de los pacientes ha aumentado considerablemente, asociando un mayor número de infecciones nosocomiales y de comorbilidades acompañantes. Por otro lado, cada vez mayor porcentaje de infecciones son adquiridas en procedimientos relacionados con la asistencia sanitaria. La etiología de la endocarditis también se ha modificado, siendo los microorganismos más frecuentemente aislados los estafilococos, superando en la mayoría de las series a los estreptococos. Los enterococos se colocan como la tercera causa microbiológica.

Conclusiones: Se han producido una serie de cambios en las variables epidemiológicas de la endocarditis infecciosa izquierda, fundamentalmente una mayor edad de los pacientes, un aumento del porcentaje de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y un cambio en las cardiopatías predisponentes. Estas tres condiciones están estrechamente relacionadas, y todas conllevan un peor pronóstico. Es posible que estos cambios sean los responsables del estancamiento en la mortalidad de esta enfermedad durante las últimas décadas.

2. INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad poco frecuente pero grave, que reviste un especial interés por diferentes razones. En primer lugar, es una enfermedad que se presenta con una gran variabilidad clínica, lo que muchas veces se traduce en un retraso en su diagnóstico y tratamiento precoz. En segundo lugar, es una entidad asociada a una alta mortalidad cuando se afecta el lado izquierdo del corazón, con cifras que oscilan entre un 15 y un 30% de mortalidad hospitalaria.

La epidemiología y el pronóstico de esta enfermedad ha sufrido cambios significativos desde su primera descripción por Sir Willian Osler a finales del siglo XIX.¹ Hasta el descubrimiento de los antibióticos en los años 40 se trataba de una enfermedad mortal. Con la introducción de la cirugía durante la fase aguda de la enfermedad, se redujo la mortalidad hasta prácticamente la mitad (Figura 1). Sin embargo, el pronóstico de la EI ha permanecido estable durante las últimas décadas,² pese a los avances tanto en los métodos diagnósticos como terapéuticos. Esto puede ser debido, entre otros factores, al cambio en el perfil epidemiológico de los pacientes con EI. Esta ha dejado de ser una enfermedad de pacientes jóvenes con valvulopatías reumáticas que adquirían la infección estreptocócica tras una manipulación dentaria como hasta los años 60 ó 70. En la actualidad, la mayoría de los pacientes tienen una edad más elevada, presentan diversas enfermedades crónicas de base, en muchas ocasiones no presentan enfermedad valvular conocida,³ se ha reducido en gran número la patología valvular reumática previa y el antecedente de adicción a drogas por vía parenteral. Además, como consecuencia de la creciente importancia de los procesos asistenciales sanitarios como puerta de entrada de la infección, los microorganismos causantes de EI han variado ostensiblemente.⁴

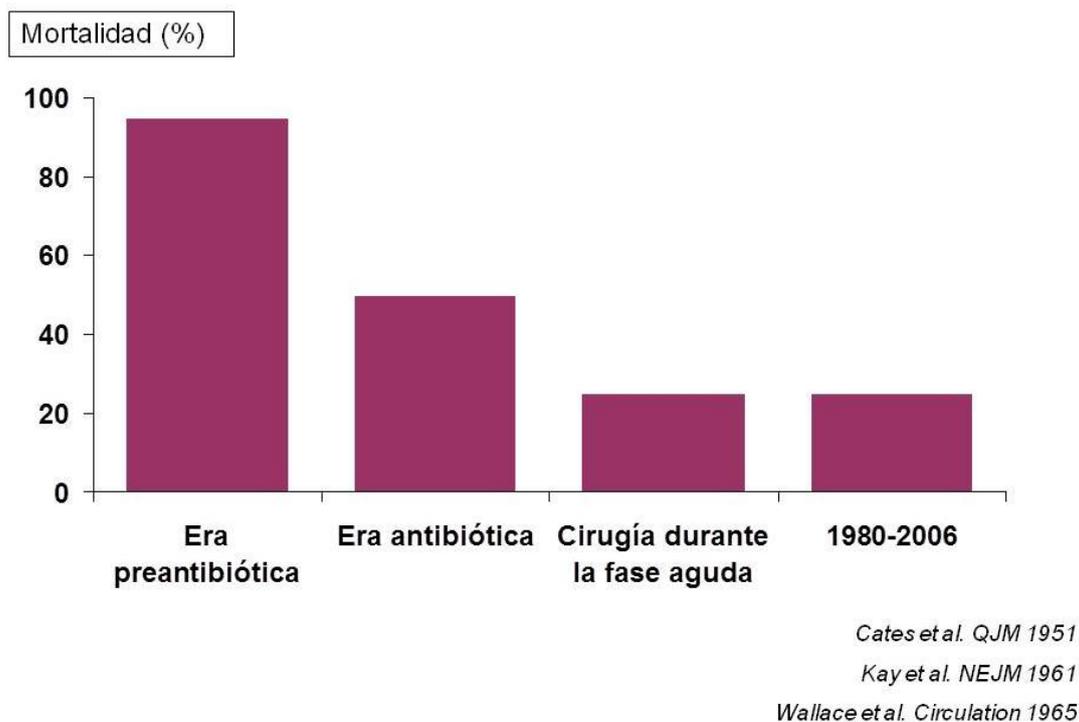


Figura 1. Evolución del pronóstico de la endocarditis infecciosa.

3. HIPÓTESIS

Se han producido relevantes cambios epidemiológicos en la endocarditis infecciosa izquierda en las últimas décadas.

4. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la bibliografía en la que se analicen los cambios epidemiológicos acontecidos en la endocarditis infecciosa izquierda durante las dos últimas décadas.

5. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en MEDLINE y en la Cochrane Library. Los términos de búsqueda incluidos fueron “infective endocarditis”, “infective endocarditis epidemiology” and “infective endocarditis epidemiology changes”.

Para la selección de estudios se establecieron los siguientes criterios: (I) revisiones bibliográficas acerca de la epidemiología de la EI, (II) encuestas poblacionales sobre EI, (III) estudios observacionales y estudios de cohortes tanto retrospectivos como prospectivos que incluyeran pacientes diagnosticados de EI izquierda durante los últimos 20 años. Se seleccionaron estudios en inglés y en español.

Se ha realizado un resumen de los principales hallazgos de dichos estudios concernientes a los cambios en el perfil epidemiológico de los pacientes con EI izquierda.

6. RESULTADOS

6.1. INCIDENCIA

En España no existen estudios poblacionales sobre la EI, por lo que no se puede conocer la incidencia de esta enfermedad en nuestro medio. Sin embargo, se pueden analizar los resultados de encuestas poblacionales de otros países, como por ejemplo en Francia, asumiendo que la incidencia no variará sobremanera con respecto a nuestro país. En tres importantes estudios observacionales realizados en 1991, 1999 y 2008 se documentó una incidencia ligeramente creciente. En 1991 se estimó, estandarizada por edad y sexo, en 2,4 episodios/100.000 habitantes/año,⁵ en 1999, 3,1 episodios/100.000 habitantes/año (IC95%, 2.8-3,5)⁶ y en 2008, 3,4 episodios/100.000 habitantes/año (IC95%, 3,1-3,7).⁷ Este último estudio evidenció una incidencia máxima de 19.4 episodios/100.000 habitantes/año en pacientes varones entre 75 y 79 años de edad.

Otro estudio poblacional en Olmsted County, Minnesota, Estados Unidos que incluía pacientes diagnosticados de EI definitiva desde 1970 hasta 2006, calculó una incidencia ajustada por edad y sexo entre 5 y 7.9 episodios/100.000 habitantes/año,⁸ y un estudio posterior realizado en el mismo área geográfica, que abarcaba el período entre 2007 y 2013, estimó una incidencia también ligeramente superior, de 7.4 episodios/100.000 habitantes/año (IC 95% 5.3-9.4).⁹

6.2. FACTORES DE RIESGO

6.2.1. *Cardiológicos*

Clásicamente la EI aparecía sobre válvulas con afectación reumática.¹⁰ En los últimos años, las cardiopatías degenerativas han pasado a ser las valvulopatías predisponentes más frecuentes,¹¹ y ha aumentado significativamente la proporción de episodios de EI sin lesión cardiaca predisponente conocida (EISLC).^{3,12} Esta entidad es interesante porque presenta diferencias significativas con respecto a las que sí tienen lesión predisponente, con una mayor prevalencia de factores de riesgo extracardiacos y comorbilidades, así como una mayor relación con la asistencia sanitaria. En un estudio reciente se evidencia que las endocarditis sin lesión predisponente aparecen en pacientes más jóvenes, tienen un perfil microbiológico más desfavorable (mayor proporción de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus bovis*) y presentan con más frecuencia insuficiencia cardiaca y shock séptico, además de tener un peor pronóstico.¹³

6.2.2. *No cardiológicos*

➤ Edad

Diferentes estudios evidencian un aumento de la edad media de los pacientes con EI.^{2, 3, 8} En los estudios poblacionales franceses anteriormente citados la edad media aumentó de manera significativa de 58 a 62 años ($p=0.013$)¹⁴, mientras que en el realizado en Minnesota aumentó de los 65 años (entre 1970-1974) hasta los 70.5 (entre 2001-2006).⁸

El incremento de la edad de los pacientes con EI provoca una serie de consecuencias epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y pronósticas muy importantes. En la serie Endoval,¹⁵ que recoge todos los pacientes consecutivamente ingresados en tres centros nacionales, se analiza la influencia de la edad en diferentes variables relacionadas con la EI izquierda. En ella se distribuyen a los pacientes en cuartiles de edad (Figura 2) y se evidencia que a medida que aumenta la edad hay un mayor porcentaje de

mujeres, endocarditis nosocomiales, enfermedad cardiaca predisponente, comorbilidades (diabetes mellitus y cáncer), mayor número de infecciones por *Streptococcus bovis* y menos perforaciones, insuficiencia valvular e infecciones por *Staphylococcus aureus*. Así mismo la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes de mayor edad, especialmente en aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico. Estos resultados concuerdan con otros estudios como el International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study,¹⁶ en el cual se objetivó que a mayor edad, había un mayor porcentaje de mujeres, mayor comorbilidad, endocarditis protésica, episodios relacionados con la atención sanitaria, mayor prevalencia de enterococos y *Streptococcus bovis* y mayor mortalidad. Otros estudios coinciden en variables como la comorbilidad, la tasa de cardiopatía predisponente y la etiología, pero no encuentran diferencias significativas en las variables ecocardiográficas, el sexo o la mortalidad.^{17, 18, 19}

La edad fue identificada como un factor independiente de mortalidad en algunos estudios,^{15, 16, 18} pero no en otros.^{17, 19}

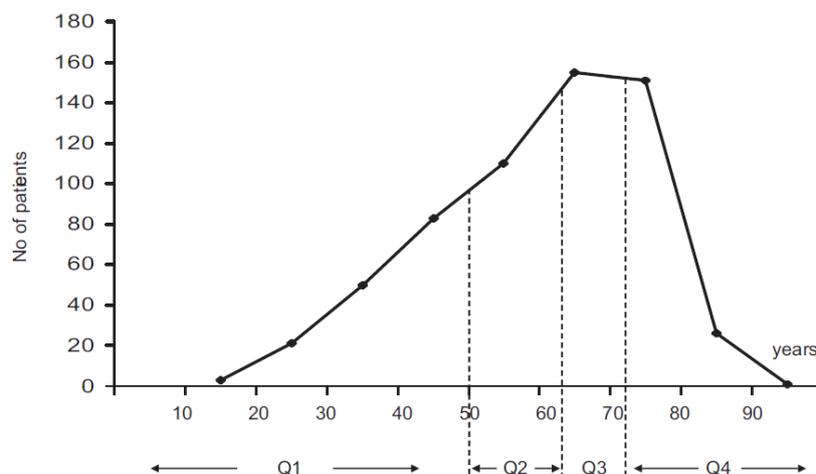


Figura 2. Distribución de pacientes por cuartiles de edad. (Lopez J et al)

➤ Endocarditis relacionada con la atención sanitaria (ERAS)

Un importante y creciente porcentaje de pacientes con EI tienen un estrecho contacto con el sistema sanitario, oscilando la frecuencia entre un 16% y un 34.9% según los estudios.^{4,15,20-22} La definición de esta entidad está recogida en las guías de práctica clínica²³ (Figura 3).

IE according to the mode of acquisition ²²	
• Health care-associated IE	
- Nosocomial:	IE developing in a patient hospitalized > 48 hours prior to the onset of signs / symptoms consistent with IE
- Non nosocomial:	Signs and / or symptoms of IE starting < 48 hours after admission in a patient with health care contact defined as: 1) home-based nursing or intravenous therapy, haemodialysis, or intravenous chemotherapy < 30 days before the onset of IE; or 2) hospitalized in an acute care facility < 90 days before the onset of IE; or 3) resident in a nursing home or long-term care facility

Figura 3. Definición de endocarditis relacionada con la atención sanitaria.

Varios estudios nacionales^{4,20,22} que describen las diferencias entre EI adquiridas en la comunidad y adquiridas en el entorno sanitario coinciden en que las ERAS ocurren en pacientes de mayor edad, mayor número de comorbilidades según el índice de Charlson y más frecuentemente presentan infecciones por estafilococos (tanto *Staphylococcus aureus* como *Staphylococcus coagulasa* negativos). Todos los estudios evidencian una mayor mortalidad en los grupos con ERAS. En un estudio del Hospital Vall d'Hebron se identificó menor número de cirugías y mayor número de episodios por enterococos,⁴ mientras que en otro estudio en Barcelona se identificó como factor de riesgo haber sido sometido a cirugía cardiaca previa.²⁰ Las ERAS constituyeron un factor independiente de mortalidad en los 3 estudios analizados.^{4, 20, 22}

➤ Cirrosis

En diferentes series españolas la prevalencia de la hepatopatía crónica en los pacientes con EI varía entre el 5 y el 17%,^{20, 24, 25} y la prevalencia de cirrosis

solo es evaluada en un estudio en el que alcanza el 9.8%.²⁹ En el resto de las series no se recoge como variable ninguna de las dos mencionadas.

En estos estudios los pacientes con hepatopatía fueron más de 10 años más jóvenes y presentaron con mayor frecuencia uso de drogas por vía parenteral, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, infección por *Staphylococcus aureus* y mayor mortalidad²⁴; los pacientes con cirrosis hepática también eran más jóvenes, presentaron con mayor frecuencia una ERAS, insuficiencia renal, infecciones por estreptococos β -hemolíticos y la mortalidad fue más alta que en el grupo control, aunque no fue significativa en el análisis multivariado. En un estudio multicéntrico en la comunidad autónoma de Andalucía,²⁵ se halló una asociación significativa entre enfermedad hepática crónica y mortalidad, aunque solo en el estudio univariado, no encontrándose esta asociación en el estudio multivariado.

➤ Usuarios de drogas por vía parenteral

La prevalencia de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) en las series españolas más recientes varía entre un 3% y un 7.9%.^{15,20,21,25,27} Una de estas series²⁷ pone de manifiesto una prevalencia del 39% de EI izquierda en los pacientes UDVP de su serie, siendo *Staphylococcus aureus* el microorganismo más frecuentemente causante y con una mortalidad significativamente mayor que en los casos de EI derecha.

➤ Diabetes mellitus

Entre un 19.2% y un 24.1% de los pacientes diagnosticados de EI en los estudios españoles^{15,20,21,28} presentan diabetes mellitus (DM) como comorbilidad. Un estudio realizado en 3 hospitales terciarios españoles en el que se compararon dos cohortes de pacientes, separadas en pacientes con DM y pacientes sin ella, evidenció que los pacientes con DM eran más mayores, más frecuentemente mujeres, y presentaban con más frecuencia insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e

infección por enterococos y *Streptococcus bovis*. La presencia de shock séptico y la mortalidad fueron más frecuentes entre los pacientes con DM, y el análisis multivariado mostró que la presencia de DM se asocia de manera independiente al desarrollo de un shock séptico en pacientes con EI, pero no es un factor independiente de mortalidad.²⁸

➤ Género

Alrededor de un 30-35% de todos los pacientes diagnosticados de EI en España son mujeres;^{3,15,18,21,25,29} la relación hombres/mujeres suele ser cercana a 2:1.

No existen demasiados estudios que comparen las diferencias de las EI entre hombres y mujeres. En 2010 se realizó un estudio que analizaba la serie más amplia publicada hasta el momento en cuanto a la influencia del sexo en las características de la EI.²⁹ Según los resultados de este estudio, las mujeres presentan una edad más avanzada, son más frecuentemente diabéticas y presentan con mayor frecuencia ERAS, endocarditis protésica y cardiopatía reumática como lesión predisponente. En cuanto a su evolución, las mujeres presentan con mayor frecuencia shock séptico e infección persistente. Cabe destacar que no hubo diferencias significativas en el tratamiento que siguieron ambos grupos ni en la mortalidad intrahospitalaria. Otros dos grupos españoles han estudiado las características de la endocarditis según el sexo, hallando una tendencia a presentar mayor mortalidad en las mujeres, pero sin resultados significativos.^{30,31}

6.3. ETIOLOGÍA

La Tabla 1 y la Figura 4 muestra los diferentes microorganismos etiológicos de la EI en 4 series españolas recientes.^{15, 20, 21, 25} En todos los estudios se puede apreciar que los *Streptococcus* y *Staphylococcus* constituyen los grupos de microorganismos más frecuentes como causa de EI, siendo los enterococos el tercer grupo etiológico en frecuencia, cuya incidencia ha aumentado según un estudio reciente.³⁰

Microorganismo	Fernández-Hidalgo et al ²³ , 2000-2011 (n=438)	Nuñez-Aragón et al ²² , 2003-2010 (n=212)	Gálvez-Acebal et al ²⁷ , 1984-2006 (n=705)	López et al ¹⁷ , 1996-2008 (n=600)
Streptococcus	163 (37)	72 (34)	234 (33)	113 (19)
<i>S. viridans</i>	103 (24)	40 (19)	156 (22)	88 (15)
<i>S. bovis</i>	33 (8)	21 (10)	19 (3)	25 (4)
Otros	27 (6)			
Staphylococcus	143 (33)	74 (35)	239 (34)	208 (35)
<i>S. aureus</i>	99 (23)	46 (22)	137 (19)	108 (18)
SARM	23/99 (23)	9/46 (20)		
Coagulasa negativos	44 (10)	28 (13)	102 (15)	100 (17)
Enterococos	59 (14)	22 (10)	78 (11)	51 (9)
Bacilos Gram-negativos	19 (4)	7 (3)	25 (4)	
Otros microorganismos	30 (7)			
Etiología desconocida	24 (6)	29 (14)	71 (10)	

Tabla 1: perfil microbiológico de 4 estudios españoles de EI izquierda. Los valores están representados como número absoluto y porcentaje: n (%)

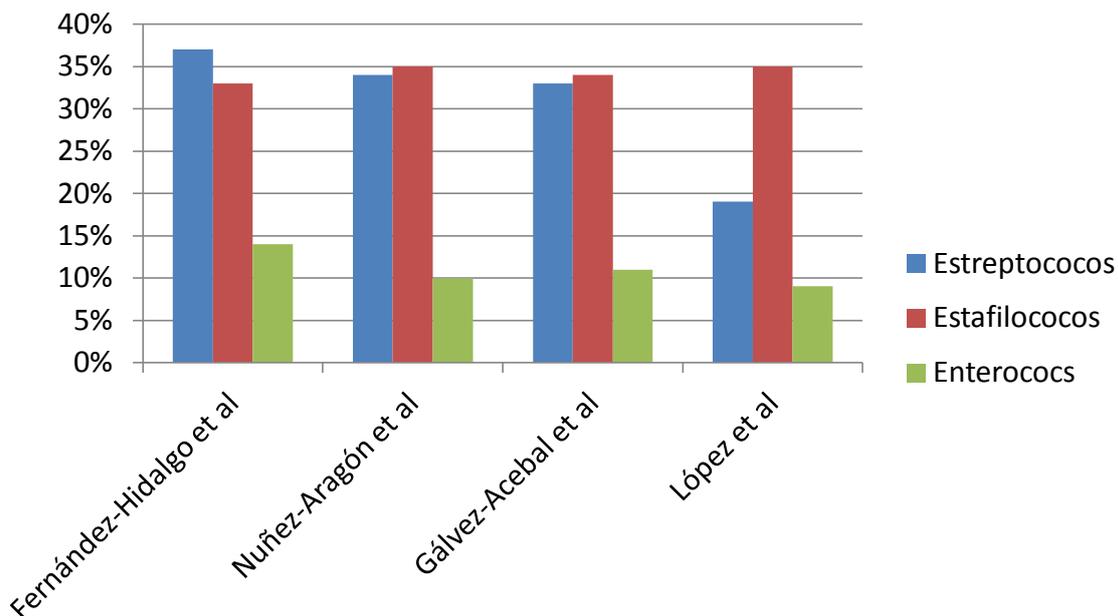


Figura 4. Microorganismos más frecuentes de 4 estudios españoles de El izquierda.

En una encuesta poblacional en Francia, *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo más frecuentemente aislado,⁷ hecho con el que parecen estar de acuerdo diferentes estudios nacionales^{15,20} y en otros países.^{33,34} Otros estudios en cambio establecen como causa más frecuente de EI a los *Streptococcus* del grupo *viridans*.^{21, 25}

En una revisión sistemática de estudios sobre EI a nivel mundial se observó que la frecuencia de *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* y enterococos ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas, mientras que ha disminuido la incidencia de episodios por *Streptococcus viridans* y cultivos negativos. En el estudio del ICE, en el cual se establecen diferencias regionales estas solo fueron significativas en Norteamérica, pero no en el resto de los continentes.²

Cabe destacar una serie de factores de riesgo asociados con la EI que presentan un perfil etiológico característico y que son analizados en diferentes artículos ya mencionados: las EISLC, que están asociadas a mayor número de infecciones por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus bovis*;¹³ un aumento de la edad media de los pacientes y la presencia de DM, ambos factores

asociados a un incremento de infecciones por *Streptococcus bovis* y enterococos;¹⁵ las ERAS, que presentan más infecciones por estafilococos^{4,20,22} y enterococos;⁴ la cirrosis hepática, en la que predomina el *Staphylococcus aureus*.²⁴

Un artículo analiza las características de las endocarditis por *Streptococcus bovis* y enterococos.³² Los pacientes con esta etiología eran más mayores y tenían más frecuentemente DM. Los casos por *Streptococcus bovis* fueron más frecuentemente sobre válvula nativa y asociaron tumores colorrectales en el 69% de los casos. Los episodios por enterococos asociaron más frecuentemente adquisición nosocomial, insuficiencia renal crónica e infección sobre válvula protésica. En otro estudio la infección por enterococos resultó ser un factor independiente de mortalidad en ERAS.⁴

La infección por *Staphylococcus aureus* se identificó como un factor independiente de mortalidad en EI en varios estudios,^{13,21,25,28,35,36} y como factor independiente para el desarrollo de shock séptico en dos estudios.^{28,37}

7. DISCUSIÓN

La EI es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia baja y potencialmente grave. Las características epidemiológicas de esta enfermedad han sufrido reseñables cambios durante los últimos años,³⁸ variaciones que son de interés tanto a nivel clínico/diagnóstico como a nivel terapéutico.

En nuestra opinión, el cambio epidemiológico más importante acontecido en los últimos años en el contexto de la EI es el incremento paulatino de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad. A este hecho contribuye el progresivo envejecimiento de la población y la realización cada vez más frecuente de pruebas diagnósticas y terapéuticas invasivas a pacientes mayores. Son varias series las que demuestran que la incidencia de EI es máxima en torno a los 70-80 años de edad.^{7, 15} Este incremento de la edad, que se espera que en los próximos años se haga más evidente, justifica en gran parte el resto de hallazgos de la revisión bibliográfica. Las consecuencias del incremento de la edad de los pacientes son muy discutidas.

Los estudios revisados ponen de manifiesto un mayor número de comorbilidades en los pacientes añosos (DM, cáncer, EPOC, anemia crónica), lo que parece lógico. Además, los pacientes mayores presentan una mayor mortalidad que parece debida fundamentalmente a un mayor riesgo quirúrgico. De hecho, la edad es una variable incluida en todas las escalas de riesgo quirúrgico. Posiblemente este mayor número de enfermedades asociadas y un mayor contacto con el entorno sanitario sean la causa de la mayor prevalencia de ERAS entre los pacientes de mayor edad.

En los últimos años ha aumentado el porcentaje de episodios de EI en pacientes sin lesión cardíaca predisponente, y las valvulopatías degenerativas han pasado a ser las cardiopatías predisponentes más frecuentes para padecer esta infección, seguramente debido al envejecimiento de la población. En cambio, han disminuido los episodios con cardiopatía reumática o cardiopatías congénitas subyacentes, que eran mayoritarias hace unas décadas.

La adquisición de la infección como resultado de la asistencia sanitaria constituye en algunas series hasta un tercio de los casos, y aunque en esta revisión no se analizan las causas más frecuentes de infección nosocomial, en los estudios aportados el catéter vascular es el foco de infección más frecuentemente hallado, seguido por otros procedimientos invasivos.^{4, 22} Por ello, es fundamental extremar las medidas de asepsia en la atención a estos pacientes, sobre todo los que posean más factores de riesgo añadidos.

De entre todas las comorbilidades que asocian los pacientes, la DM es la más frecuente, y aunque no es un factor de riesgo de mortalidad, sí lo es de gravedad por su asociación con la presencia de shock séptico.

La relación entre hombres y mujeres en la EI es aproximadamente de 2:1 en prácticamente todas las series. Al igual que ocurre en gran cantidad de enfermedades cardiovasculares, las mujeres tienen peor pronóstico que los hombres, y frecuentemente asocian mayor número de comorbilidades. Solamente ha habido un estudio en el cual no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a pronóstico entre hombres y mujeres, lo cual sugiere que el tratamiento de la endocarditis debe ser similar en ambos sexos.²⁹

Cabe destacar que ha disminuido el porcentaje de casos de EI que ocurre en UDVP, que llegó a alcanzar en algunas series españolas más antiguas hasta un 25% de los casos.³⁹ Aunque clásicamente la EI que afecta a los pacientes UDVP asienta sobre las válvulas derechas, en la serie Endoval se evidenció que la afectación izquierda es frecuente (39%) de los episodios. El hecho de que la incidencia de EI en UDVP esté bajando considerablemente puede responder a un cambio en los hábitos de drogadicción e higiene en nuestro país.

Finalmente, los cambios en el perfil microbiológico de la EI responden a los cambios epidemiológicos previamente discutidos. En los últimos años, los estafilococos han ido ganando terreno en los países occidentales a los estreptococos, microorganismos etiológicos clásicos de endocarditis, lo que puede ser debido al aumento de las EISLC y ERAS, en los que predominan más frecuentemente *Staphylococcus aureus* y los *Staphylococcus coagulasa* negativos. Además, es destacable el aumento significativo de los episodios por enterococos, también atribuible al incremento de la edad, la DM y los casos asociados a la asistencia sanitaria. Estos cambios revisten un importante interés, pues estos microorganismos suelen presentar un peor perfil clínico y pronóstico, siendo *Staphylococcus aureus* un factor independiente de mortalidad y shock según numerosos estudios y los enterococos un factor de mortalidad en las ERAS.

7.1. LIMITACIONES

Esta revisión posee una serie de limitaciones. Muchos de los artículos incluidos son estudios observacionales, y de los estudios que son prospectivos ninguno es un ensayo aleatorizado, por lo que la evidencia científica que pueden aportar es limitada. Además, no todos los artículos estudian directamente las características epidemiológicas previamente analizadas, por lo que seguramente serían necesarios más estudios bien diseñados y centrados en los diferentes factores de riesgo.

7.2. CONCLUSIONES

La EI es una enfermedad poco frecuente pero grave, que en los últimos años ha sufrido una serie de cambios epidemiológicos. Los pacientes son más mayores, presentan mayor número de comorbilidades, como la DM, y presentan con más frecuencia cardiopatías degenerativas como lesión previa. Han aumentado las EI asociadas a la asistencia sanitaria y los episodios sin lesión cardíaca predisponente, ambos con peor perfil microbiológico y pronóstico. Estas características epidemiológicas han contribuido a un cambio del perfil microbiológico, de manera que los estafilococos son la principal causa de EI, y los enterococos han pasado a ser la tercera causa etiológica. Ambos microorganismos ensombrecen el pronóstico de la EI.

Es necesario tener en cuenta estas variaciones al enfrentarse a la EI, y se revela como fundamental incidir en el control de los factores de riesgo y patologías asociadas para conseguir reducir la frecuencia y la mortalidad de esta patología.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Osler W. The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis. *Br Med J*. 1885;1:577–9.
2. Slipczuk L, Codolsa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e82665.
3. Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, Peña L, Santisteban M, Puentes M, et al. Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:594–8.
4. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1287–97.
5. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J*. 1995;16:394–401.

6. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75–81.
7. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230–9.
8. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Epidemiological Trends of Infective Endocarditis: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:422-6.
9. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J*. 2015;170:830-6.
10. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463–73.
11. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91:571-5.
12. Castillo FJ, Anguita M, Castillo JC, et al. Changes in Clinical Profile, Epidemiology and Prognosis of Left-sided Native-valve Infective Endocarditis Without Predisposing Heart Conditions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:445-8.
13. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, et al. Comparison of Clinical Features of Left-Sided Infective Endocarditis Involving Previously Normal Versus Previously Abnormal Valves. *Am J Cardiol*. 2014;114:278-83.
14. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1968-76.
15. López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis. A 3-Center Experience. *Circulation*. 2010;121:892-7.

16. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2008;168:2095-103.
17. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, et al. Infective Endocarditis in Octogenarian Patients. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:329-33.
18. Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect.* 2011;63:131-8.
19. Bassetti M, Venturini S, Crapis M, et al. Infective endocarditis in elderly: An Italian prospective multi-center observational study. *Int J Cardiol.* 2014;177:636-8
20. Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, 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.
21. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E522–30.
22. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 1683–90.
23. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new versión 2009). *Eur Heart J.* 2009;30:2369-413
24. Pérez De Isla L, Zamorano JL, Almería C, et al. Endocarditis infecciosa en pacientes con hepatopatía crónica: valoración clínica y pronóstica. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:794–800.

25. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 2010;10:17.
26. Fernández Guerrero ML, González López J, Górgolas M. Infectious endocarditis in patients with cirrhosis of the liver: a model of infection in the frail patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:1271–5.
27. Ortiz-Bautista C, López J, García-Granja PE, et al. Current profile of infective endocarditis in intravenous drug users: The prognostic relevance of the valves involved. *Int J Cardiol.* 2015;187:472-4.
28. Olmos C, Vilacosta I, Pozo E, et al. Prognostic Implications of Diabetes in Patients With Left-Sided Endocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:114-9.
29. Sevilla T, Revilla A, López J, et al. Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1497-500.
30. Castillo JC, Anguita MP, Delgado M, et al. Características clínicas y pronóstico de la endocarditis infecciosa en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:36–40.
31. Sambola A, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Sex differences in native-valve infective endocarditis in a single tertiary-care hospital. *Am J Cardiol.* 2010;106:92–8.
32. Olmos C, Vilacosta I, Sarriá C, et al. *Streptococcus bovis* endocarditis: Update from a multicenter registry. *Am Heart J.* 2016;171(1):7-13
33. Ferreira JP, Gomes F, Rodrigues P, et al. Left-sided infective endocarditis: Analysis of in-hospital and medium-term outcome and predictors of mortality. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(10):777-84.
34. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, et al. Profile of infective endocarditis observed from 2003-2010 in a single center in Italy. *BMC Infect Dis.* 2013;13:545

35. López J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34(23):1749-54.
36. San Román JA, López J, Vilacosta I, et al. Prognostic Stratification of Patients with Left-Sided Endocarditis Determined at Admission. *Am J Med*. 2007;120(4):369.e1-7.
37. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34(26):1999-2006.
38. Fernández-Hidalgo N, Tornos P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(9):728-33.
39. López-Dupla M, Hernández S, Olona M, et al. Características clínicas y evolución de la endocarditis infecciosa en una población general no seleccionada, atendida en un hospital docente que no dispone de cirugía cardíaca. Estudio de 120 casos. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(11):1131-9.