



ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA



TRABAJO DE FIN DE GRADO MEDICINA

CURSO ACADÉMICO: 2017-2018

Autor: Laura Martínez Vega / Pablo del Val Ruiz

Tutor: David Velasco / Eduardo Tamayo

Facultad de medicina – Universidad Valladolid

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen/Abstract.....	1
1. Introducción.....	2
2. Objetivo.....	3
3. Material y métodos.....	3
3.1. Diseño del estudio	
3.2. Fuente de extracción de datos	
3.3. Identificación de caso	
3.4. Análisis estadístico	
4. Resultados.....	6
4.1. Características de los pacientes	
4.2. Evolución de la epidemiología y tendencias	
4.3. Evolución de la duración de la estancia hospitalaria y costes	
5. Discusión.....	12
6. Conclusión.....	13
7. Bibliografía.....	14
8. Anexo I.....	17

RESUMEN/ABSTRACT

Introducción y objetivos: Se han publicado pocos estudios epidemiológicos sobre endocarditis infecciosa (EI) en todo el mundo. El objetivo es evaluar la evolución de aspectos epidemiológicos tales como la incidencia, mortalidad, estancia media hospitalaria y costos hospitalarios relacionados con la EI en España entre 1997 y 2014.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes ingresados por EI en hospitales españoles entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2014. Los datos fueron extraídos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del sistema nacional de vigilancia de datos hospitalarios en España.

Resultados: En total, 34.399 pacientes fueron diagnosticados de EI durante este período. La EI fue más prevalente en varones (66,99% de los pacientes eran hombres). La edad media de la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 61,83 (DS 18,44). La incidencia ajustada de EI (eventos por 100.000 habitantes) aumentó de 3,17% en 1997 a 5,56% en 2014. La duración media de la estancia hospitalaria disminuyó ligeramente en los períodos analizados ya que en 1997, la media fue de 28,45 días vs 26,17 en 2014. El coste por paciente para la EI aumentó de 6.759,33€ en 1997 a 15.097,47€ en 2014, alcanzando un máximo de 16.278,48€ en 2011. El aumento más relevante de los costes se observó entre 1997 y 2008, cuando alcanzó un máximo de 15.489,64€.

Conclusiones: Se trata del estudio epidemiológico de EI más grande que se ha realizado en España. Los resultados obtenidos muestran un aumento de la incidencia y la mortalidad en las últimas dos décadas, acompañados de una pequeña disminución de la estancia media hospitalaria y un notable aumento de los costos hospitalarios (los cuales, aumentaron hasta el comienzo de la crisis económica, a partir de la cual se mantuvieron estables).

1. INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección microbiana del revestimiento endotelial del corazón, cuyo tratamiento puede ser farmacológico o quirúrgico¹. Tiene una incidencia global anual baja aunque difícil de determinar porque los criterios de diagnóstico y los métodos de investigaciones varían en las distintas series. Sin embargo, a pesar de ser infrecuente, está asociada con una mala evolución y una mortalidad significativa incluso con un adecuado tratamiento. Desde que la EI fue descrita por William Osler en 1886, ha experimentado un continuo cambio en el perfil epidemiológico que apunta a la necesidad de una vigilancia epidemiológica constante²⁻⁴. En el pasado, los pacientes eran sujetos jóvenes con cardiopatía reumática, mientras que en la actualidad predominan los pacientes mayores con enfermedades crónicas, múltiples comorbilidades y que además, pueden presentar o no compromiso vascular previo^{3,5-7}.

Numerosos estudios han investigado la epidemiología de la EI con resultados contradictorios, debido a la variabilidad metodológica y el tamaño de la muestra limitado, lo cual, da como resultado una sobreestimación o infraestimación de la incidencia de la EI^{5,6,8-13}. Un estudio realizado en España en 2008 (1804 casos) informó de una incidencia de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes/año y una mortalidad del 29% para los sujetos del estudio¹⁴. En Francia, un estudio realizado entre 2007 y 2009 (578 casos) estableció una incidencia de 33,8 casos por cada 100.000 habitantes/año y una mortalidad de 17,6%¹⁵. Un estudio realizado en Minnesota (EE.UU.) entre 1999 y 2008 (107 casos) estableció una tendencia creciente de 11,4 casos por cada 100.000 habitantes/año en 1999 a 16,6 casos por cada 100.000 habitantes/año en 2008¹⁶. Finalmente, un estudio realizado en Italia realizado entre 2000 y 2008 (1863 habitantes) mostró un aumento de la incidencia de EI de 4,1 a 4,9 casos por cada 100.000 habitantes/año y una mortalidad hospitalaria cercana al 14%¹⁷.

Es conveniente señalar que la crisis económica europea de 2008 dio lugar a la implementación de recortes presupuestarios en salud que afectaron al modo de encarar la enfermedad^{18,19}. Esto es importante dado que la influencia de ese cambio económico sobre el coste hospitalario de la EI no ha sido reflejada aún

en profundidad en la literatura disponible sobre la EI ²⁰. Estos datos solo han sido analizados por el estudio francés mencionado anteriormente, que reportó un coste de 15.281 € por paciente diagnosticado de EI¹⁵.

Debido a que la EI es una enfermedad poco frecuente, los estudios epidemiológicos están limitados por la dificultad de obtener una muestra representativa y homogénea de pacientes²¹. Se realizó un estudio en Dinamarca²² para evaluar la incidencia de EI entre 1994 y 2011 (5486 casos de EI) en el que se observó una incidencia creciente de 3,93 a 7,55 casos por 100.000 habitantes/año, respectivamente. El objetivo de este estudio es describir la evolución de la incidencia, mortalidad, estancia media hospitalaria y costos hospitalarios relacionados con la EI en 22 hospitales españoles entre 1997 y 2014.

2. OBJETIVO

Describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los casos de endocarditis infecciosa a nivel nacional, así como la realización de una aproximación económica en cuanto a costes directos sanitarios de la misma.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio:

El estudio se basa en el análisis de una base de datos estandarizada en la que se incluyeron todos los pacientes ingresados a causa de una endocarditis infecciosa (o que la desarrollaron durante su ingreso por otras causas) en 22 hospitales españoles y datos de alta entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2014. A través de dicha base de datos se realizó un análisis observacional retrospectivo de las variables a estudio que interesaba comparar.

3.2. Fuente de extracción de datos:

Los datos fueron extraídos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España, siendo proporcionados por el Ministerio de Salud español. El CMBD, también llamado registro nacional de altas hospitalarias, es la base de datos más grande de información clínica de pacientes hospitalizados y la fuente más importante de información de morbilidad tratada. Cuando se introdujo por primera vez en 1987, el CMBD solo producía datos de pacientes ingresados en hospitales del Sistema Nacional de Salud. Desde 2005, la CMBD también contiene datos del sector privado, lo que significa que para 2014, la CMBD contenía información sobre más del 92% de los ingresos de todos los hospitales de agudos en España²³. El CMBD proporciona un número de identificación del paciente encriptado, el género, la fecha de nacimiento, las fechas de ingreso y alta hospitalaria, el centro que brinda la atención médica, los códigos de diagnóstico y de procedimiento según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª edición, Modificación Clínica (CIE-9-MC), así como los resultados después del alta²⁴. Además, dentro de dicha base de datos no hubo más criterios de inclusión que la presencia de endocarditis y no se aplicaron criterios de exclusión.

La confidencialidad de los datos estaba adecuadamente protegida de acuerdo con la Ley de Protección de Datos Española. Con la autorización de la recogida de datos, el Ministerio de Sanidad garantiza que se cumplen todas las consideraciones éticas recogidas dentro de la legislación española con respecto a datos sanitarios. Se omitió la petición del consentimiento informado ya que se trata de un estudio retrospectivo basado en datos públicos. Los datos recopilados del CMBD se codificaron para evitar la duplicidad y se disociaron de cualquier información que pudiera revelar la identidad de los pacientes.

3.3. Identificación del caso:

Los casos se identificaron utilizando el código CIE-9-MC para la EI (421, endocarditis aguda y subaguda) acontecida durante el ingreso de los pacientes

datos de alta entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2014. Todos los hospitales españoles registran en la CMBD los códigos CIE-9-MC para el diagnóstico principal y las comorbilidades de cada paciente. Los datos demográficos (sexo, edad), la presencia de comorbilidades, la disfunción orgánica asociada, el índice de Charlson y los datos de mortalidad se extrajeron del CMBD.

3.4. Análisis estadístico:

Las tasas de incidencia y mortalidad fueron calculadas para el total de pacientes diagnosticados de EI cada año (1997-2014), lo cual permitió evaluar las tendencias temporales de la EI dentro del periodo a estudio. Además, la incidencia y mortalidad asociada a la EI fue calculada también por grupos de edad y por sexo. Para ello, el número de eventos por año fue usado como numerador y el número de personas con riesgo de EI como denominador. El número de personas con riesgo fueron recogidas del censo de España según el Instituto Nacional de Estadística (<http://www.ine.es/>).

La longitud de la estancia hospitalaria fue calculada como el número de días desde el ingreso hospitalario hasta el alta o la muerte del paciente. Cuando los pacientes eran ingresados y dados de alta el mismo día, se les asignaba un día de estancia hospitalaria. La estancia media fue estimada para el total de pacientes con EI y además fue ajustada según el año y la edad, así como en función de la supervivencia del paciente.

Los costes fueron calculados por Grupos Relacionados por Diagnóstico (GRD), que clasifica a los pacientes ingresados en grupos según su diagnóstico y atribuye un coste hospitalario específico a cada grupo. Los datos de la GRD se extrajeron también de la CMBD. Todos los costes que se exponen se calcularon para el total de casos y posteriormente se ajustaron por año, por grupos de edad y en función de la supervivencia. El análisis estadístico fue realizado con el SPSS 21.0 software.

4. RESULTADOS

4.1. Características de los pacientes:

La *Tabla 1* muestra las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con Endocarditis Infecciosa (EI) en España entre 1997 y 2014. En total 34.399 pacientes fueron diagnosticados con EI en España durante este periodo. La EI fue más prevalente entre hombres (66,99% fueron hombres y 33,01% fueron mujeres). De este modo y con los datos con los que contamos podemos realizar una aproximación a la incidencia que resulta de 4,4 casos por cada 100.000 habitantes/año.

La edad media de la totalidad de pacientes incluidos en el estudio fue de 61,83 años (DS 18,44). Sin embargo, si dividimos el periodo de tiempo estudiado en cuatro grupos (1997-1999, 2000-2004, 2005-2009, 2010-2014), se detectó una clara tendencia a que la EI ocurre en una población cada vez más añosa. La edad media de los pacientes de 1997 a 1999 fue de 53,10 años (DS 19,96) y durante el periodo entre 2010 y 2014 fue de 66,13 años (DS 16,90).

De entre las comorbilidades, la más frecuentemente encontrada fue la insuficiencia cardiaca, seguido por la enfermedad pulmonar crónica y la diabetes leve-moderada. Además, se confirmó el papel de la cirugía valvular cardiaca como factor de riesgo dado que un 15,74% (5414) de pacientes lo presentaron.

Los microorganismos causantes de las endocarditis fueron más frecuentemente los cocos gram positivos (2651; 7.7%) seguidos de los bacilos gram negativos (1766; 5.1%), anaerobios (27; 0.1%) y hongos (195; 0.6%).

4.2 Evolución de la epidemiología y tendencias de endocarditis infecciosa entre 1997 y 2014:

- **Incidencia y mortalidad estimada y evolución temporal en el número de casos:**

El número total de casos ingresados con diagnóstico de EI aumentó de 1259 enfermos en 1997 a 2600 enfermos en 2014 (es decir, una diferencia de 1341 pacientes/año en todo el periodo de estudio) (A).

La incidencia ajustada de EI (eventos por 100.000 personas) aumentó de 3,17% en 1997 a 5,56% en 2014 (B), siendo mayor en los hombres durante todo el período analizado. Se observó la incidencia máxima ajustada por edad de EI (eventos por 100.000 personas) en el grupo de edad de 75-79 años, siendo mayor en hombres que en mujeres para todos los grupos de edad (C).

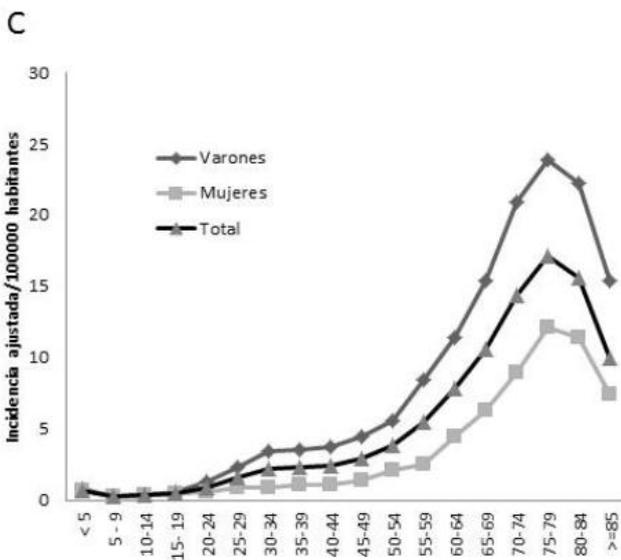
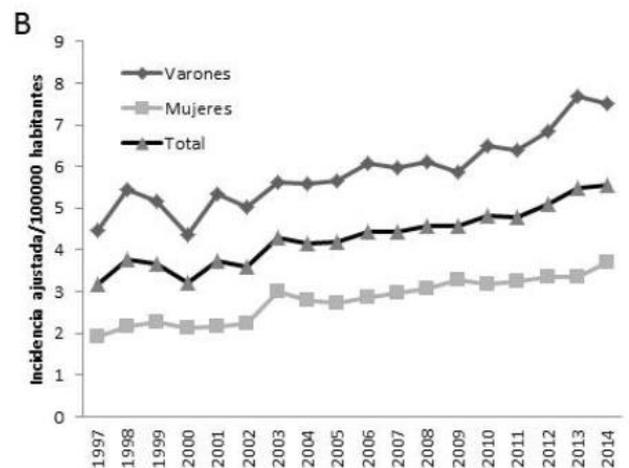
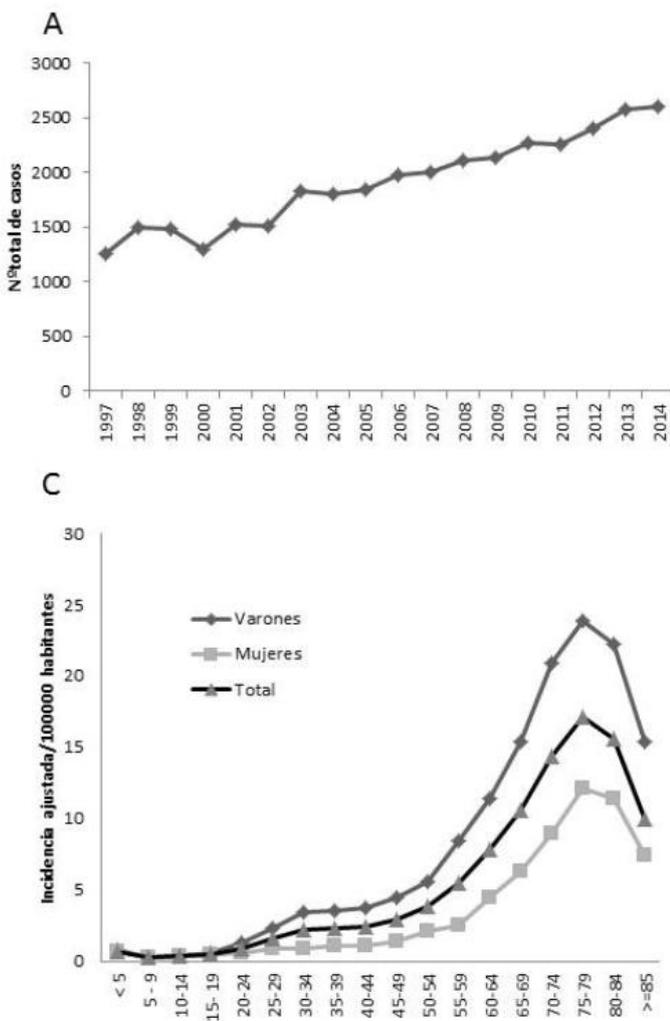


Figura 1. Tendencias de la incidencia relacionada con la EI en España entre 1997-2014. (A) Número total de sujetos con EI en la población general. (B) Incidencia ajustada por población de EI por género y periodo de estudio. (C) Incidencia ajustada por población de EI por sexo y grupo de edad.

Por grupos de edad, el porcentaje de muertes a causa de EI fue de 12,5% para los pacientes de 5 años de edad, descendiendo en los siguientes grupos y aumentando progresivamente de 9,6% en el grupo de edad 30-34 a 31,7% en sujetos mayores de 85 años (A).

La mortalidad ajustada por edad (muertes por 100.000 personas) fue mayor en los pacientes añoso, con un pico de 4,78 para el grupo total, y 3,57 en mujeres y 6,72 en hombres en el grupo de edad de 80-84 años, disminuyendo sustancialmente por encima de esa edad. La mortalidad ajustada por edad fue mayor en los hombres que en las mujeres para todos los grupos de edad (B). La mortalidad ajustada de los pacientes de EI aumentó de 0,51 en 1997 a 1,16 en 2014, siendo más alta en hombres que en mujeres en todos los períodos (C).

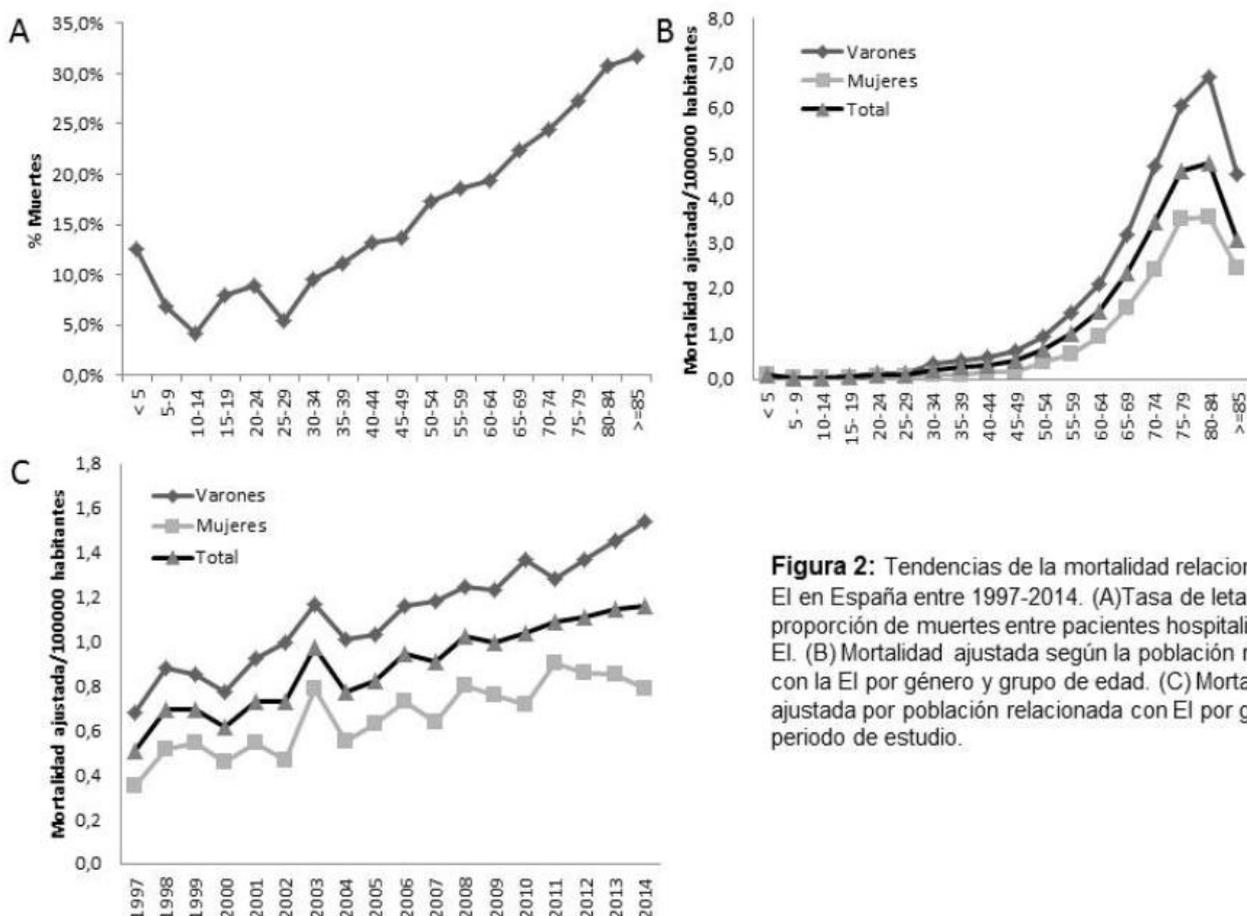


Figura 2: Tendencias de la mortalidad relacionada con la EI en España entre 1997-2014. (A) Tasa de letalidad o proporción de muertes entre pacientes hospitalizadas por EI. (B) Mortalidad ajustada según la población relacionada con la EI por género y grupo de edad. (C) Mortalidad ajustada por población relacionada con EI por género y por periodo de estudio.

- **Disfunción de órganos asociada:**

El porcentaje de pacientes con EI sin disfunción del órgano disminuyó levemente de 87,5% a 67,2% en 1997 y 2014 respectivamente, mientras que el porcentaje de los pacientes con EI con uno, dos, tres o más órganos afectados varió dramáticamente entre 1997 y 2014, aumentando de 10,5%, 1,8% y 0,2%, respectivamente, a 25,5%, 6,1% y 1,3%, respectivamente (A).

Con respecto al porcentaje de pacientes con EI y el número de órganos afectados por grupo de edad, la disfunción del órgano fue más frecuente en pacientes de entre 65 y 85 años, y disminuyó sustancialmente en sujetos mayores de 80 años de edad (B).

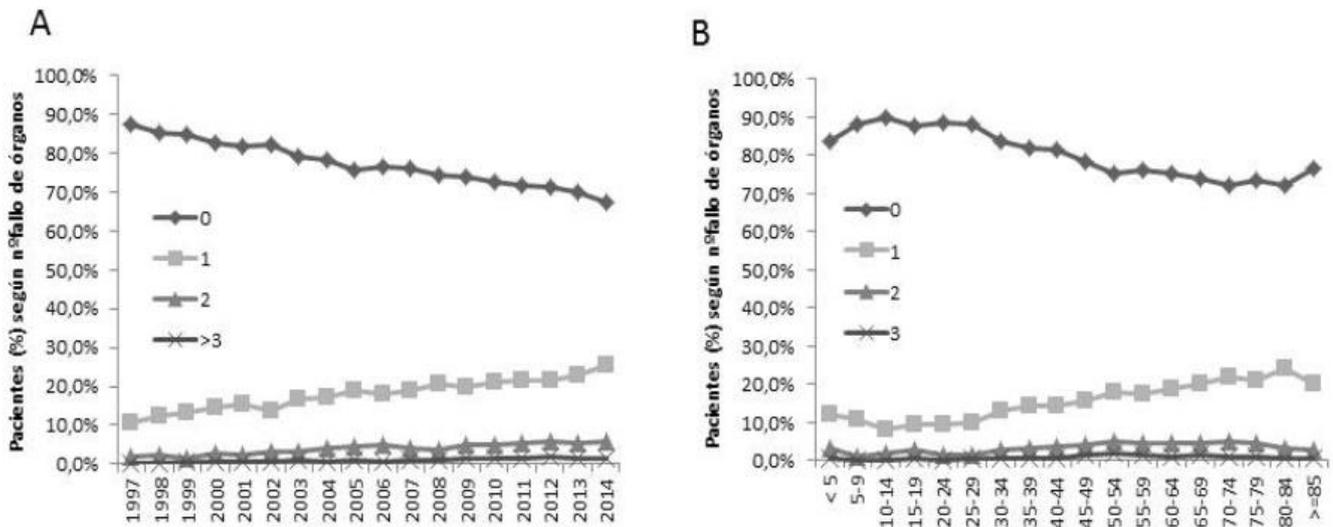


Figura 3: Porcentaje de pacientes con EI y número de disfunciones orgánicas. (A) Porcentaje de pacientes con EI y número de disfunciones orgánicas por año. (B) Porcentaje de pacientes con EI y número de disfunciones orgánicas por grupo de edad.

4.3. Análisis de la evolución de la duración de la estancia y coste hospitalario para los pacientes con EI en España entre 1997 y 2014:

La duración media de la estancia hospitalaria (DMEH) disminuyó ligeramente en los períodos analizados. En 1997, la DMEH fue de 28,45 días. La DMEH más alta (31,21) se registró en 2008, para disminuir progresivamente hasta 26,17 días en 2014 (A).

La DMEH fue mayor entre los supervivientes de EI para todos los períodos de estudio. Para los no-supervivientes aumentó de 21,98 días en 1997 a 23,27 días en 2014, mientras que para los supervivientes disminuyó de 29,86 días en 1997 a 27,16 días en 2014 (B).

Entre los supervivientes, el grupo de edad con la DMEH más alta fue el grupo más joven (< 5 años), con 40,06 días de estancia media, que bajó a 24,38 días en el grupo de 5-9 años, y se elevó en los siguientes grupos de edad, hasta alcanzar los 31,21 días en pacientes de más de 80-84 años, y disminuyó levemente a 27,61 días en los pacientes más viejos de 85 años.

Entre los pacientes que murieron de EI, las variaciones significativas fueron encontradas entre los grupos de misma edad. El grupo de edad con la DMEH más alta (37,40 días) fue el de < 5 años de edad, que disminuyó a 24,57 días en el grupo de edad de 6-10 años, aumentó a 33,38 días en el grupo de edad de 10-14, disminuyó a 11,35 días en el grupo de edad de 25-29 años, se elevó a 25,97 días en pacientes de 70-74 años, y disminuyó en los siguientes grupos de edad hasta 19,35 días en pacientes mayores de 85 años (C).

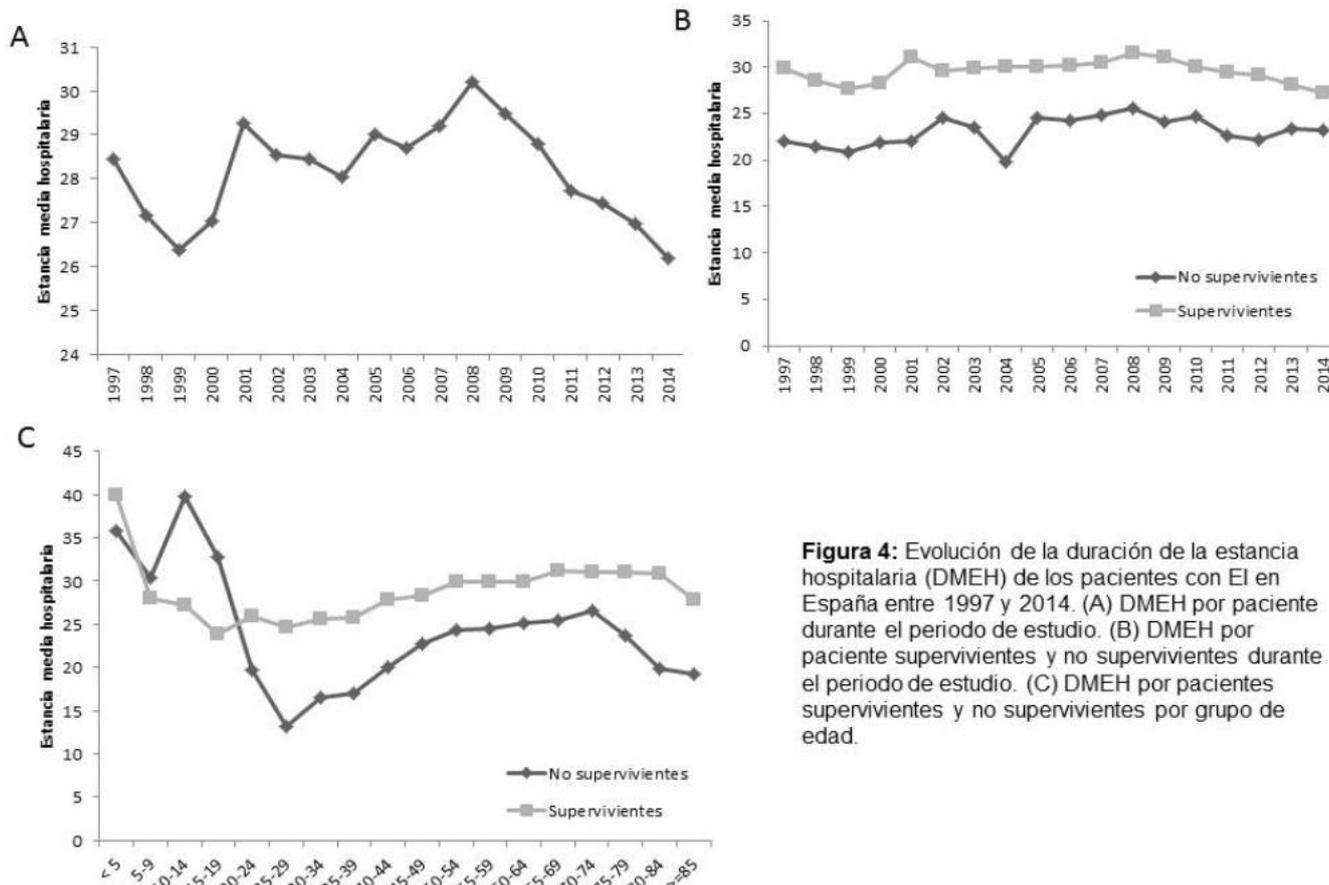


Figura 4: Evolución de la duración de la estancia hospitalaria (DMEH) de los pacientes con EI en España entre 1997 y 2014. (A) DMEH por paciente durante el periodo de estudio. (B) DMEH por paciente supervivientes y no supervivientes durante el periodo de estudio. (C) DMEH por pacientes supervivientes y no supervivientes por grupo de edad.

El gasto nacional total en el cuidado de EI, en millones de €, aumentó de 6.759,33 en 1997 a 16.278,48 en 2011, descendiendo posteriormente hasta 15.097,47 en 2014. El aumento de costes más sustancial se observó entre 1997 y 2008, cuando alcanzó un máximo de 15.489,64€ a partir del cual varió mínimamente hasta 2014 (A).

El gasto nacional total para los pacientes que murieron durante el estudio de la EI fue mayor que el gasto de los supervivientes durante todo el periodo de estudio. Así, el gasto nacional total para los supervivientes del EI aumentó de 6.362,07 en 1997 a 13.933,55 en 2014, mientras que en no supervivientes, aumentó de 8.857,20 en 1997 a 19.724,99 en 2014. El gasto nacional para los supervivientes seguía siendo igual (14.860,39€) a partir de 2008, y disminuyó a 13.933,55€ en 2014. En contraste el coste para los no supervivientes se elevó gradualmente (B).

El análisis del gasto nacional por paciente para los supervivientes de EI y los no supervivientes por grupo de edad reveló un coste más alto para los no supervivientes en casi todos los grupos de edad. En cuanto a los supervivientes, el gasto nacional por paciente fue de 16.429,26€ para el grupo de < 5 años, cayendo a 9.259,77€ para el grupo de edad de 30-34, y aumentando en los siguientes grupos de edad, alcanzando 13.000€ en pacientes de los grupos de edad 45-64. En no supervivientes, el gasto nacional fue de 19.398,84€ para el grupo de edad de < 5 años, cayendo a 10.603,10€ en el grupo de edad de 20-24, y aumentando en los grupos de edad siguientes para llegar a 19,000€ en los pacientes de los grupos de edad de 50-54 y 60-64 (C).

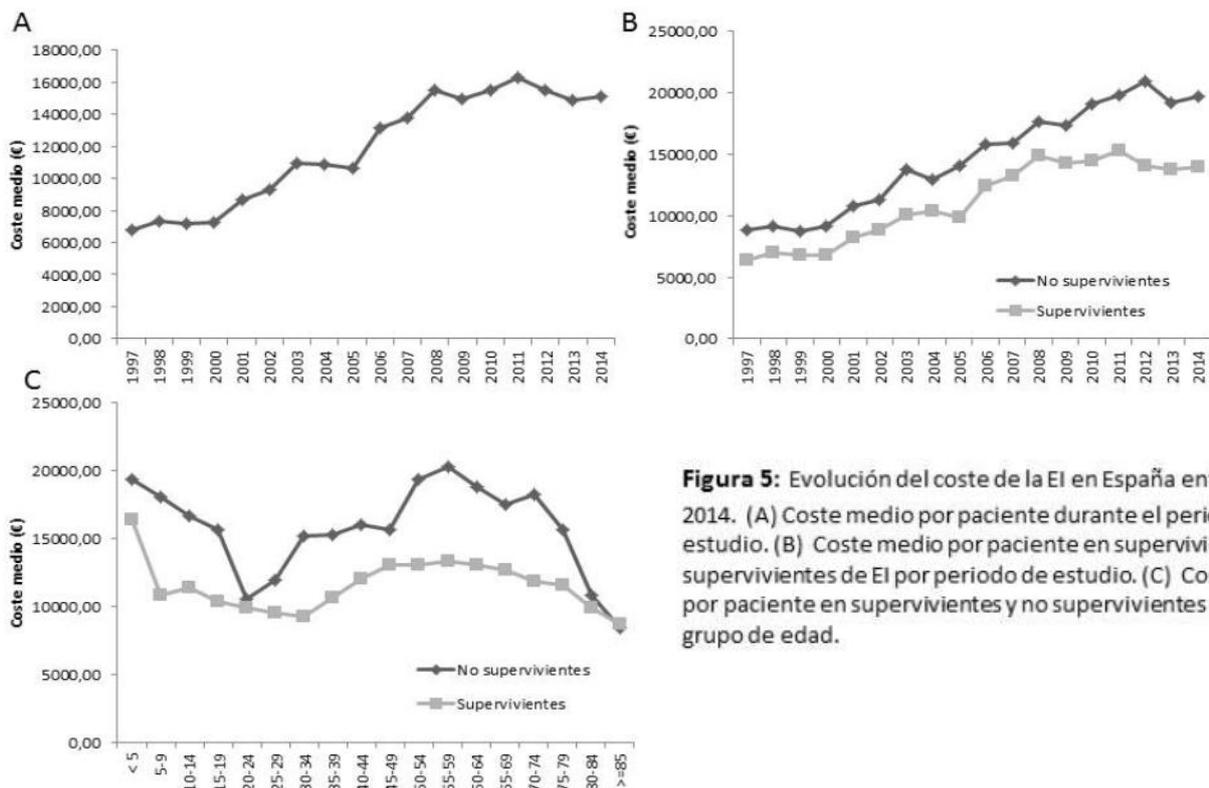


Figura 5: Evolución del coste de la EI en España entre 1997-2014. (A) Coste medio por paciente durante el periodo de estudio. (B) Coste medio por paciente en supervivientes y no supervivientes de EI por periodo de estudio. (C) Coste medio por paciente en supervivientes y no supervivientes de EI por grupo de edad.

5. DISCUSIÓN

Se trata de un gran estudio epidemiológico de Endocarditis Infecciosa (EI) realizado en España. Según datos publicados, la incidencia de EI varía de 3,5 a 33,8 casos por 100.000 personas/año dependiendo del tipo de estudio y de la muestra de estudio¹⁴⁻¹⁷. En nuestro estudio, que incluyó todos los casos de EI registrados entre 1997 a 2014, la incidencia varió de 3,17 en 1997 a 5,56 casos por 100.000 personas/año en 2014. La tendencia creciente observada es consistente con los resultados de otros estudios.

La tasa de incidencia obtenida en nuestro estudio coincide con la incidencia documentada (3,5 casos/100.000 personas/año) en un estudio anterior español de 1804 casos realizados en 2008, así como con la tasa reportada en un estudio danés (3,93 y 7,55 casos por 100.000 personas-año en 1994 y 2011, respectivamente) incluyendo 5486 casos^{14, 22}.

La proporción hombres/mujeres en nuestro estudio fue de 2,03, hecho que también concuerda con los resultados obtenidos en dichos estudios.

La edad media del grupo total fue de 61,83 años frente a los 65,1 años reportados en el estudio español anterior y los 63 años reportados por el estudio danés, y aumentó de 53,10 años en 1997-1999 a 66,13 años en el período 2010-2014. La mayor incidencia ajustada por edad se observó en el grupo de edad de 75-79. Este resultado es consistente con el pico máximo de incidencia ajustada por edad por 100.000 personas/año a los 80 años obtenido por el estudio danés^{14,22}.

En definitiva el aumento de la endocarditis infecciosa se relaciona con el aumento de la edad de la población que hace que requieran entre otras cosas, la realización de mayor número de técnicas invasivas diagnósticos, la realización de más procedimientos terapéuticos y un mayor tiempo de reflexión en la toma de decisiones^{1,2}. Otro aspecto de gran importancia es el aumento de pacientes portadores de diferentes dispositivos cardiacos implantables (marcapasos y desfibriladores), los cuales, generan también una atención más personalizada y exhaustiva³. Por último, ha contribuido también a las variaciones epidemiológicas de esta enfermedad, la existencia de mejores técnicas de aislamiento de microorganismos, así como la mayor disponibilidad y resolución de métodos diagnósticos como el ecocardiograma transesofágico.

6. CONCLUSIÓN

En conclusión, este estudio proporciona datos epidemiológicos sobre la evolución de la incidencia, mortalidad, estancia media hospitalaria y coste sanitario de la Endocarditis Infecciosa (EI) en España. Las características epidemiológicas de la EI han cambiado en España en las últimas dos décadas:

1. La incidencia de la EI en España aumentó durante las últimas décadas y paralelamente también la mortalidad.
2. Los pacientes con EI que murieron eran de edad más avanzada, tuvieron una estancia hospitalaria más corta, y el gasto sanitario fue mayor.
3. La carga económica de la EI aumentó hasta el 2008. A partir de ahí descendió, coincidiendo con el inicio de la crisis económica en España.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Millar BC, Moore JE. Emerging issues in infective endocarditis. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1110-6.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1435-86.
3. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:325-44.
4. Tamayo E, Gualis J, Flórez S, Castrodeza J, Eiros Bouza JM, Alvarez FJ. Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:1522-7.
5. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66:728-33.
6. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8:e82665.
7. Bustamante J, Tamayo E, Flórez S, Telleria JJ, Bustamante E, López J, et al. Toll-like receptor 2 R753Q polymorphisms are associated with an increased risk of infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:1056-9.
8. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7:27-35.
9. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol.* 2011;36:175-222.
10. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, et al. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol.* 2017;119:317-22.
11. Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Intern Med.* 1997;242:15-22.

12. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, 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.
13. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA*. 2005;293:3022-8.
14. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1816.
15. Sunder S, Grammatico-Guillon L, Baron S, Gaborit C, Bernard-Brunet A, Garot D, et al. Clinical and economic outcomes of infective endocarditis. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47:80-7.
16. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch Intern Med*. 2012;172:363-5.
17. 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.
18. Urbanos R. Health in all policies. Is the economic depression a time of opportunities? SESPAS Report 2010. *Gac Sanit*. 2010;24 Suppl 1:7-11.
19. Peiró S, Meneu R. Economic crisis and healthcare system epicrisis. *Aten Primaria*. 2011;43:115-6.
20. DOWLING HF, MURRAY FJ. The incidence and cost of treatment of bacterial endocarditis: a study of all cases occurring in metropolitan Washington in the year 1948. *Am J Med Sci*. 1951;221:612-7.
21. The Voice of Rare Disease in Patients in Europe. Internet address: <http://www.cbo.gov/ftpdocs/70xx/doc7028/s1932conf.pdf> (accessed 20.07.17.)
22. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011. *Eur J Intern Med*. 2016;35:95-9.
23. Informe de hospitalización-CMBD-Registro de altas. Informe resumen 2014. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Internet address: <http://www.msii.gov.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>. (accessed 20.06.17.)

24. Alkaline Software Inc. The Web's Free 2014 Medical Coding Reference. 2010 ICD-9-CM Diagnosis Codes.
25. Fariñas MC, Llinares P, Almirante B, Barberán J, de Dios Colmenero J, Garau J, et al. New trends in infective endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29 Suppl 4:22-35.
26. Khan O, Shafi AM, Timmis A. International guideline changes and the incidence of infective endocarditis: a systematic review. *Open Heart.* 2016;3:e000498.
27. Blázquez C, González N, Moreno P. Pharmaceutical Expenditure as a Determinant of Health Outcomes in EU Countries. *Estudios de Economía Aplicada*; 2013. p. 379-96.
28. Estadística de Gasto Sanitario Público (EGSP). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/gastoSanitario2005/home.htm> (accessed 07.07.17.)
29. Iovino A, Marchetta S, Dulgheru R, Oury C, Piérard LA, Lancellotti P. European society of cardiology guidelines for the management of infective endocarditis (partim 1). *Rev Med Liege.* 2016;71:281-6.
30. Bin Abdulhak AA, Tleyjeh IM. Indications of Surgery in Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19:10.

ANEXO I

	Todos los periodos	1997-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014
Número de pacientes	34399 (100%)	4239 (12,32%)	7975 (23,18%)	10074 (29,28%)	12111 (35,20%)
Género					
Hombre	23045 (66.99%)	2943 (69.42%)	5345 (67.02%)	6656 (66.07%)	8101 (66.88%)
Mujer	11353 (33.00%)	1296 (30.57%)	2629 (32,96)	3418 (33.92%)	4010 (33.11%)
Desconocido	1 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Edad	61.83 ± 18,44	53.10 ± 19.96	59.24 ± 18.43	± 62.37 17,91	66.13 ± 16,90
Comorbilidades					
Enfermedad isquémica del corazón	1625 (4,72%)	117 (2,70%)	390 (4,89%)	549 (5,44%)	569 (4.69%)
Insuficiencia cardíaca	8571 (24.92%)	693 (16.34%)	1737 (21.78%)	2520 (25,01%)	3621 (29.89%)
Enfermedad vascular periférica	1694 (4.92%)	91 (2.15%)	343 (4.31%)	513 (5.09%)	747 (6.17%)
Accidente cerebrovascular	1412 (4.10%)	145 (3.42%)	348 (4,36%)	366 (3,63%)	553 (4.56%)
Enfermedad pulmonar crónica	4798 (13.95%)	318 (7.50%)	906 (11,36%)	1496 (14.85%)	2078 (17.16%)
Enfermedad reumática	554 (1.61%)	35 (0,82%)	105 (1,32%)	195 (1,93%)	219 (1,80%)
Enfermedad hepática leve	1522 (4.42%)	131 (0.32%)	301 (3.77%)	488 (4.84%)	602 (4,97%)
Enfermedad hepática moderada a severa	844 (2,45%)	71 (1.67%)	166 (2.08%)	256 (2,54%)	351 (2,89%)
Diabetes mellitus leve a moderada	4685 (13.62%)	302 (7.12%)	924 (11,58%)	1493 (14.82%)	1966 (16.23%)
DM con complicaciones crónicas	1227 (3,56%)	59 (1,39%)	212 (2,66%)	378 (3.75%)	578 (4.77%)
Enfermedad renal crónica	1901 (5,53%)	286 (6.75%)	642 (8.05%)	702 (6.97%)	271 (2.24%)
Hemiplejia	608 (1.76%)	55 (1,29%)	124 (1,55%)	138 (1,37%)	291 (2,41%)
Demencia	463 (1,34%)	33 (0,78%)	110 (1,38%)	124 (1,23%)	196 (1,62%)
Índice de Charlson	1.12 ± 1.37	± 0.71 1.09	1.04 ± 1,34	1.18 ± 1.39	1.27 ± 1.42
Disfunción orgánica aguda					
Cardiovasculares	577 (1.67%)	54 (1,27%)	114 (1,43%)	169 (1.67%)	240 (1,98%)
Hematológicas	1512 (4.39%)	125 (2.95%)	306 (3.84%)	452 (4.48%)	629 (5.19%)
Hepática	637 (1.85%)	40 (1.06%)	105 (1,32%)	188 (1,86%)	304 (2.51%)
Neurológica	453 (1.31%)	43 (1.01%)	113 (1,41%)	123 (1,22%)	174 (1,44%)
Renal	6123 (17.80%)	378 (8,92%)	1081 (13,55%)	1851 (18.37%)	2813 (23.22%)
Vías respiratorias	584 (1.69%)	47 (1.11%)	122 (1,53%)	213 (2.11%)	202 (1.67%)
Metabólicas	487 (1,41%)	18 (0.42%)	63 (0,79%)	134 (1,33%)	272 (2.24%)
Microorganismos					
Cocos gram positivos	2651 (7,7%)	206 (4,9%)	627 (7,9%)	881 (8,7%)	937 (7,7%)
Bacilos Gram-negativos	1766 (5,1%)	123 (2,9%)	297 (3,7%)	528 (5,2%)	818 (6,8%)
Anaerobios	27 (0.1%)	2 (0.0%)	5 (0,1%)	7 (0,1%)	13 (0.1%)
Hongos	195 (0.6%)	19 (0,4%)	47 (0.6%)	54 (0.5%)	75 (0.6%)
Cirugía de válvula cardíaca	5414 (15.74%)	515 (12.14%)	1190 (14.92%)	1658 (16.46%)	2051 (16.93%)

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa entre 1997 y 2014. Abreviaturas. No: número; DM: Diabetes Mellitus. Los valores se expresaron como número absoluto (porcentaje) y medios (desviación estándar).