



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y FISIOTERAPIA.

TESIS DOCTORAL

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN
ESPAÑA EN EL SIGLO XXI: EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA, MORTALIDAD Y
COSTES ECONÓMICOS**

Presentada por Alfonso Hernández Lozano para optar al Grado de Doctor por la
Universidad de Valladolid

Dirigida por:

DR. D. EDUARDO TAMAYO GÓMEZ

DR. D. MARIO LORENZO LÓPEZ

DRA. DÑA. MARÍA HEREDIA RODRÍGUEZ

VALLADOLID, 2021



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y FISIOTERAPIA.

TESIS DOCTORAL

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA ENDOCARDITIS
INFECCIOSA EN ESPAÑA EN EL SIGLO XXI: EVOLUCIÓN DE LA
INCIDENCIA, MORTALIDAD Y COSTES ECONÓMICOS**

ALFONSO HERNÁNDEZ LOZANO

VALLADOLID, 2021



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. Eduardo Tamayo Gómez, con D.N.I. nº 13087744-L, profesor titular del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, como director de la Tesis Doctoral titulada “Características epidemiológicas de la Endocarditis Infecciosa en España en el siglo XXI: Evolución de la incidencia, mortalidad y costes económicos”, presentada por D. Alfonso Hernández Lozano, alumno del programa “Investigación en Ciencias de la Salud”, impartido por el Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, autoriza la presentación de la misma, considerando que la estructura y ejecución de este trabajo se ajusta a los objetivos propuestos inicialmente en su redacción y por ello puede ser presentada como trabajo original para la obtención del Título de Doctor.

Valladolid, 6 de Abril de 2021

El Director de la Tesis

El Director de la Tesis
TAMAYO GOMEZ
EDUARDO -
13088744L
Fdo. Prof. Dr. D. Eduardo Tamayo Gómez

Printado digitalmente por TAMAYO
GOMEZ EDUARDO - 13088744L
Nombre de reconocimiento (IDN): c=ES,
serialNumber=IDCES-13088744L,
givenName=EDUARDO, sn=TAMAYO
GOMEZ, cn=TAMAYO GOMEZ EDUARDO
- 13088744L
Fecha: 2020.12.06 11:22:56 +01'00'

Fdo. Dr. D. Eduardo Tamayo Gómez

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DEL DOCTORADO



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. Mario Lorenzo López, con D.N.I. nº 12408844-E, profesor asociado del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, como director de la Tesis Doctoral titulada “Características epidemiológicas de la Endocarditis Infecciosa en España en el siglo XXI: Evolución de la incidencia, mortalidad y costes económicos”, presentada por D. Alfonso Hernández Lozano, alumno del programa “Investigación en Ciencias de la Salud”, impartido por el Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, autoriza la presentación de la misma, considerando que la estructura y ejecución de este trabajo se ajusta a los objetivos propuestos inicialmente en su redacción y por ello puede ser presentada como trabajo original para la obtención del Título de Doctor.

Valladolid, 6 de Abril de 2021

El Director de la Tesis

**LORENZO
LOPEZ,
MARIO
(AUTENTI
CACIÓN)**

Firmado
digitalmente por
LORENZO LOPEZ,
MARIO
(AUTENTICACIÓN)
Fecha: 2020.12.10
13:09:16 +01'00'

Fdo. Dr. D. Mario Lorenzo López

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DEL DOCTORADO



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

Dña. María Heredia Rodríguez con D.N.I. nº 70879384-P, profesora asociada del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, como director de la Tesis Doctoral titulada “Características epidemiológicas de la Endocarditis Infecciosa en España en el siglo XXI: Evolución de la incidencia, mortalidad y costes económicos”, presentada por D. Alfonso Hernández Lozano, alumno del programa “Investigación en Ciencias de la Salud”, impartido por el Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, autoriza la presentación de la misma, considerando que la estructura y ejecución de este trabajo se ajusta a los objetivos propuestos inicialmente en su redacción y por ello puede ser presentada como trabajo original para la obtención del Título de Doctor.

Valladolid, 6 de Abril de 2021

La Directora de la Tesis

HEREDIA
RODRIGUEZ
MARIA - DNI
70879384P



Fdo. Dra. Dña. María Heredia Rodríguez

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DEL DOCTORADO

A mis padres, Lucía y Alfonso.

A mi hermana, Elena.

A mi novia, Cristina.

A mis abuelos.

“Un lector vive mil vidas antes de morir. Aquel que nunca lee vive sólo una.”

George R.R. Martin

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a todos mis compañeros y amigos del servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por dedicar gran parte de su tiempo y de su paciencia en mi formación.

Gracias a mis nuevos compañeros y amigos del Hospital Universitario General de Ciudad Real, los cuales me han recibido con los brazos abiertos, integrándome rápidamente en el servicio y haciéndome mucho más fácil la transición de residente a adjunto.

Al Dr. Eduardo Tamayo Gómez, al cual le tengo un cariño especial desde el primer día que le conocí, a pesar que desde aquel momento, ya nos tenía recopilando todo tipo de muestras y datos por cada uno de los rincones del hospital. Gracias a su incondicional ayuda, paciencia y enseñanza en todo momento, ha sido posible comenzar el bonito camino de la investigación.

A mi amigo, el Dr. Mario Lorenzo López, porque gracias a su ayuda desinteresada, he sido capaz de llegar hasta aquí. A su lado, realicé mis primeros bloqueos regionales, evolucioné como residente y aprendí la disciplina dentro del quirófano, todo ello con el principal objetivo de convertirme en un “*pipita*” de la anestesia.

Muchas gracias a la Dra. María Heredia Rodríguez, la cual ha sido un pilar fundamental para la realización de esta tesis doctoral en cada una de sus etapas. Además, quiero destacar su pasión por la enseñanza, así como el inmejorable trato dado a sus residentes, entre los cuales me incluyo, enseñándoles y protegiéndolos en todo momento.

Gracias a Estefanía, Bea, Elisa y Pablo, porque siempre han confiado en mí, y con los cuales he compartido infinidad de buenos momentos. ¿y cómo no? de “*Super*” Paco, el cual ha sido un padre durante toda mi residencia. Siempre me gustaba estar a su lado, ya que aprendía infinidad de cosas, entre las que destaco su humanidad, su pasión por la medicina, así como su plena confianza en todo lo que hacía. Nuestra pasión por el Real Madrid, nos hace estar en contacto continuamente.

A mi gran amigo el Dr. Rodrigo Poves, por sus constantes consejos y por transmitirme que la anestesia pediátrica es de las cosas más bonitas de nuestra especialidad. Sin embargo, nunca me perdonará dos cosas: Primero, mi marcha de

Valladolid a mi tierra, y segundo, todos los goles que recibía de mi parte en nuestro particular partido de fútbol de cada viernes en “*rodaball*”.

Y como no, a mis grandes amigos de la residencia, Ainhoa, Patricia, Manu y Laura. Gracias a ellos todo ha sido mucho más fácil, ya que siempre han estado en los buenos y en los malos momentos. Hemos vivido multitud de momentos, viajes, comidas, fiestas y confidencias. Sin ellos, la residencia no hubiese tenido sentido.

A mis amigos de toda la vida, Isidro, Jesús Javier, Jesús, Rubén, Eusebio y Manu, por todos los buenos momentos que hemos vivido y por los que nos quedan por vivir.

A Manolo, María, las Puris y a Manuel Blanco, el mejor trompetista del mundo, no porque lo diga yo, sino porque lo dice su curriculum y el sonido inconfundible de su trompeta en cada uno de los rincones musicales más prestigiosos del mundo.

Igualmente quiero hacer partícipe de este sentimiento a todos aquellos pacientes que han colaborado en el estudio sin los cuales este trabajo de investigación no hubiese sido posible.

Y finalmente, quiero mostrar mi más profundo agradecimiento a toda mi familia.

A mis tíos y primos, con los que he vivido infinidad de maravillosos momentos desde mi niñez. A mis abuelos, en especial a Manuel y Ramona, los cuales han estado incondicionalmente a mi lado en todo momento. Nunca podré olvidar todo lo que han hecho por mi, y estaré eternamente agradecido.

A mi novia, Cristina, porque desde que la conocí supe que sería muy especial en mi vida. Felicidades por la plaza conseguida, y espero y deseo que nos quede una bonita y larga vida por compartir.

Y por último, los más importantes, mis padres, Lucía y Alfonso. Todo lo que diga es poco, porque no existen palabras suficientes para agradecer los sacrificios que habéis realizado y hacéis por mi. Desde que nací, habéis estado a mi lado para educarme e inculcarme los principales valores del día a día, y ayudándome a construir el camino más maravilloso que pueda existir, que no es otro, que el de nuestras propias vidas. Gracias también, por darme el mejor regalo del mundo, que no ha sido otro, que el de mi hermana Elena, a la que quiero con locura, y con la cual he vivido momentos imposibles de olvidar.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	XX
ÍNDICE DE TABLAS	XXIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XXV
RESUMEN	XXVII
1.INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. HISTORIA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	11
1.3. ETIOLOGÍA	15
1.3.1. Principales microorganismos implicados en la EI	15
1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	21
1.6. FACTORES DE RIESGO.....	21
1.7. CLÍNICA Y COMPLICACIONES.....	23
1.8. DIAGNÓSTICO.....	27
1.9. PROFILAXIS.....	30
1.10. TRATAMIENTO.....	33
1.11. CMBD	34
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	37
3. OBJETIVOS	42
3.1. Objetivo principal	44
3.2. Objetivos secundarios.....	44
4.MATERIAL Y MÉTODO	46
4.1. Diseño del estudio y población de estudio.....	48
4.2. Variables recogidas.....	48
4.3. Definición de variables	49
4.4. Análisis de los datos	49
4.5. Análisis estadístico	50
6. RESULTADOS	53
6.1. Características de los pacientes y prevalencia de la enfermedad	55
6.2. Incidencia de la EI	59
6.3. Mortalidad	60

6.4. Disfunción de órganos.....	62
6.5. Estancia media hospitalaria	64
6.6. Costes económicos	66
7.DISCUSIÓN.....	71
7.1. Características clínicas y epidemiológicas	73
7.2. Incidencia de la EI	74
7.3. Sexo.....	76
7.4. Mortalidad	77
7.5. Estancia media hospitalaria	78
7.6. Coste económico	79
7.7. Limitaciones.....	80
7.8. Aplicación de los resultados y futuros estudios	81
8. CONCLUSIONES	82
9. BIBLIOGRAFÍA	87
10. ANEXOS.....	107

LISTADO DE ABREVIATURAS

a.C: Antes de Cristo.

ACM: Arteria cerebral media.

ACV: Accidente cerebro vascular.

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral.

CIE-9 MC: Clasificación internacional de enfermedades.

CMBD: Conjunto mínimo básico de datos.

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CRF: Case Fatality Rate (tasa de letalidad)

d.C: Después de Cristo.

DECI: Dispositivos electrónicos cardiovasculares implantables.

DEMH: Duración estancia media hospitalaria

DM: Diabetes Mellitus.

ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation (Oxigenadores extracorpóreos de membrana).

E.E.U.U: Estados Unidos de América.

EI: Endocarditis Infecciosa.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ETE: Ecografía transesófagica.

ETNB: Endocarditis trombótica no bacteriana.

ETT: Ecografía transtorácica.

FDG: Fluorodesoxiglucosa.

GRD: Grupo relacionado por el diagnóstico.

HACEK: *Haemophilus, Actinobacilus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella.*

IC: Insuficiencia cardiaca.

IRA: Insuficiencia renal aguda.

NIS: Network information system (sistema de información de red).

PET: Positron emission tomography (tomografía por emisión de positrones).

RM: Resonancia magnética.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SNC: Sistema nervioso central.

SPECT: Single photon emission computed tomography (tomografía por emisión monofotónica).

TC: Tomografía computarizada.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características etiológicas de la EI de un estudio multicéntrico llevado a cabo en diferentes partes del mundo (24)	18
Tabla 2. Presentación clínica de la EI (101)	25
Tabla 3. Criterios de Duke modificados (134)	28
Tabla 4. Medidas de prevención en la EI para pacientes de riesgo alto e intermedio (101).....	31
Tabla 5. Recomendaciones sobre profilaxis de EI para los pacientes con mayor riesgo de acuerdo con el tipo de procedimiento (101)	32
Tabla 6. Pautas del tratamiento antibiótico para la EI según la Sociedad Europea de Cardiología (101).....	33
Tabla 7. Indicaciones quirúrgicas de la EI (101)	34
Tabla 8. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados de EI entre el año 1997 y el 2014	56
Tabla 9. Disfunción orgánica aguda de los pacientes diagnosticados de EI entre el año 1997 y el 2014.	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mamut con una mancha en la zona del corazón. Cueva El Pindal (España) ...	4
Figura 2. Rituales precolombinos (ofrenda de órganos)	4
Figura 3. Galeno	6
Figura 4. Ilustración del libro DE Humani Corporis Fabrica	7
Figura 5. William Harvey y esquema de la circulación sanguínea mayor	8
Figura 6. William Osler	9
Figura 7. Gustav Mahler.....	10
Figura 8. Otorrino Respighi.....	10
Figura 9. Nódulo de Osler	24
Figura 10. Lesión de Janeway	24
Figura 11. Mancha de Roth	24
Figura 12. Algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de la EI (101)	29
Figura 13. Prevalencia media de EI según rangos de edad y género.	58
Figura 14. Incidencia media de la EI a lo largo del periodo de estudio y atendiendo al género.	59
Figura 15. Tasa de letalidad atendiendo a rangos de edad.	60
Figura 16. Mortalidad ajustada relacionada con EI por género y periodo de tiempo en España entre 1997 y 2014.....	61
Figura 17. Porcentaje de pacientes con EI que desarrollaron fallo de órgano atendiendo al momento de alta hospitalaria.	62
Figura 18. Porcentaje de pacientes con EI que desarrollaron fallo de órgano atendiendo a la edad.	63
Figura 19. Estancia media de los pacientes que sobreviven y de los que mueren atendiendo al año del alta hospitalaria.....	64
Figura 20. Estancia media de los pacientes que sobreviven y de los que mueren atendiendo a la edad.	65
Figura 21. Coste medio por pacientes con EI a lo largo del periodo de estudio.	67
Figura 22. Coste medio por paciente de los que sobreviven y de los que mueren atendiendo al año de alta hospitalaria.....	68
Figura 23. Coste medio por paciente atendiendo a la edad (años).	69

RESUMEN

Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad inflamatoria, de origen infeccioso, causada por una gran variedad de microorganismos, que a través de la circulación sanguínea pueden alcanzar y colonizar las válvulas cardíacas y tejido endocárdico circundante.

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre la EI en el mundo. Por ello, con este trabajo, queremos dotar a España de un estudio para conocer la EI en nuestro país desde el punto de vista epidemiológico así como su evolución a lo largo de los años, con el fin de poder implementar aquellas medidas necesarias para favorecer la disminución tanto de su incidencia como de su mortalidad, y a la vez ayudar a la hora de repartir el gasto sanitario por paciente.

Material y método

Se diseñó un estudio retrospectivo, en el cual se incluyeron todos los pacientes ingresados en los hospitales españoles entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2014, con diagnóstico primario o secundario de EI. Los datos se extrajeron del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España, proporcionado por el Ministerio de Salud español.

Resultados

En total, 34.399 pacientes fueron diagnosticados de EI en España entre 1997 y 2014. La edad media de los pacientes fue de $61,83 \pm 18,44$ años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (67% vs 33%).

La incidencia ajustada por cada 100.000 habitantes/año se incrementó desde 3,17 en 1997 a 5,56 en 2014, siendo el periodo de mayor incidencia el comprendido entre el año 2010 y 2014, donde se diagnosticaron un 35,20% de todas las endocarditis del periodo de estudio con un total de 12.111 pacientes.

La duración media de la estancia hospitalaria fue máxima en el año 2008 (31,21 días) para posteriormente disminuir a lo largo del resto de tiempo estudiado (26,17 días en el año 2014).

El gasto económico nacional por cada paciente fue incrementándose a lo largo del periodo de estudio, con un máximo en el año 2011 de 16.278,48 euros.

Conclusiones

Estamos ante el estudio epidemiológico más importante realizado en España sobre la EI durante los años 1997 y 2014. Los resultados obtenidos muestran un incremento de la incidencia y mortalidad en las dos últimas décadas, acompañados por una ligera disminución de la estancia media hospitalaria de los pacientes diagnosticados de EI. Respecto a los costes económicos, se observó un aumento de los mismos hasta la llegada de la crisis económica en el año 2008, momento a partir del cual, los costes económicos permanecieron estables.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad inflamatoria, de origen infeccioso, causada por una gran variedad de microorganismos, que a través de la circulación sanguínea pueden alcanzar y colonizar las válvulas cardiacas y tejido endocárdico circundante (1, 2). Desde su descripción y paralelamente a los descubrimientos que se han ido realizando sobre su etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento, esta enfermedad ha ido adquiriendo diferentes términos, tales como: endocarditis bacteriana, maligna, lenta o infecciosa (3).

El órgano principal y protagonista sobre el que gira y se establece esta patología es el “CORAZÓN”, término, que, etimológicamente deriva del latín “*cor*” y del griego “*ker, kear o kardia*”, y que lingüísticamente es definido por el término “*hrid*” o “saltador”, en relación a los “golpes” que transmite en el pecho, con los esfuerzos y las emociones (4, 5). A pesar de que desde muy antiguo el corazón ha sido considerado un órgano muy importante, no ha llegado a conocerse realmente hasta muy avanzada la existencia del ser humano, de tal manera que se ha llegado a decir “*que el ser humano ha empleado más de 2500 años de su historia, en recorrer y descubrir el camino tan corto, de apenas 3 centímetros, existente entre la piel y el pericardio*”(6). Si realizamos un viaje a lo largo de los años, podremos comprender los mitos y los diferentes significados que se han generado en torno al corazón en las diferentes civilizaciones.

En la Pre-Historia, el hombre primitivo ya era conocedor de la importancia de este órgano, tal y como queda reflejado en las pinturas rupestres de Altamira, (El Pindal, Lascaux y Niaux), donde se representaban las referencias anatómicas del corazón en mamuts y bisontes, con el objetivo de indicar la dirección que debían llevar las flechas de los cazadores para capturar a sus presas (4, 7).

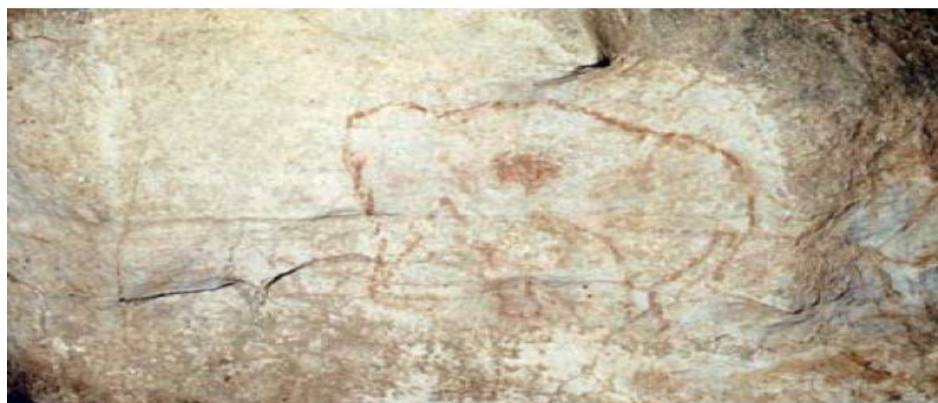


Figura 1. Mamut con una mancha en la zona del corazón.

Cueva El Pindal (España). Imagen extraída de

(<https://studylib.es/doc/5517010/reseña-de-la-historia-de-la-cardiología-hasta-el-siglo-xx>)

En la Antigua Mesopotamia (10 000 – 5500 a.C) el corazón era el centro de los movimientos del alma; para los egipcios fue el asiento de la conciencia moral y la bondad, mientras que los indios, estaban convencidos de que en él residía la inteligencia y el alma (7). En la literatura precolombina, constituida por incas, aztecas y mayas era considerado una reliquia con un valor incalculable, ejemplo de ello, eran los rituales que realizaban arrancándoselo a los muertos y ofreciéndoselo a los dioses (7, 8).

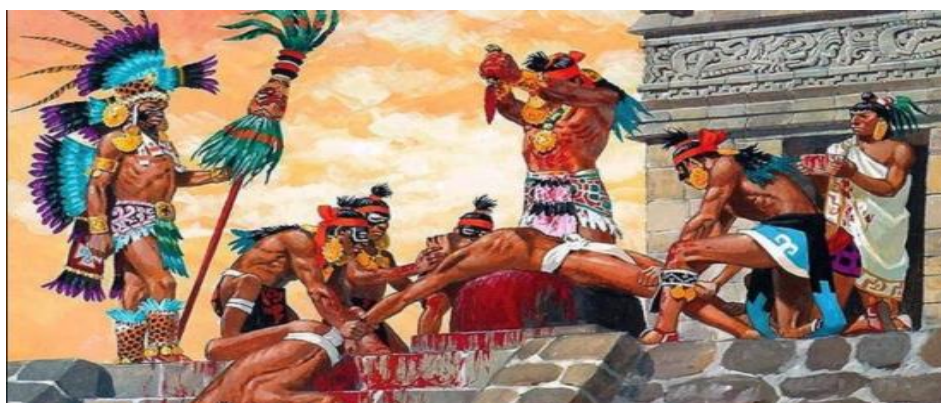


Figura 2. Rituales precolombinos (ofrenda de órganos). Imagen extraída de

(<https://studylib.es/doc/5517010/reseña-de-la-historia-de-la-cardiología-hasta-el-siglo-xx>)

La Antigua Grecia aportó grandes descubrimientos para la humanidad. Homero, era conocedor de la relación circulatoria que existía entre el corazón y el cuello, tal y como queda reflejado en la Iliada; *“el corazón me late hasta la boca”* (6) a su vez; Hipócrates, en el siglo V antes de Cristo (a.C), comparó el movimiento de la sangre con un *“vaivén parecido al flujo y reflujo del mar”* (7).

En el siglo IV a.C, la mayoría de las escuelas de medicina se trasladaron hacia Alejandría, donde se empezaron a desarrollar nuevas prácticas como la disección, vivisección y observación directa de los cuerpos humanos. En esta etapa cabe destacar la figura de Herófilo de Calcedonia, considerado el primer gran anatomista que realizó una de las primeras disecciones del corazón, en las que observó diferentes cavidades, las cuales, aún no eran conocidas. Erasistrato de Cos, contribuyó al conocimiento de las válvulas cardiacas, y con él nació la relación entre el corazón y las emociones *“El rey de Siria, llevó a su hijo, gravemente enfermo, a la consulta de Erasistrato, para que éste lo curase. Una vez realizado el examen médico, Erasistrato ordenó desfilar una a una, a todas las mujeres de la corte, delante del paciente. De este modo, todas fueron desfilando poco a poco, hasta que el médico notó un aumento de la frecuencia cardiaca en el paciente con la presencia de una alta y bella joven. Enterado el rey ordenó el casamiento con dicha jovenzuela, y de este modo su hijo curó definitivamente”* (4, 7).

En el año 129 después de Cristo (d.C), en Pérgamo, ciudad del imperio romano, nació Galeno, principal anatomista, médico y fisiólogo de su época, el cual siendo médico del emperador Marco Aurelio realizó numerosas disecciones en animales que le permitieron describir con una gran exactitud el corazón. Sin embargo, su teoría de la circulación sanguínea fue errónea, tal y como muestran sus escritos *“la sangre se formaría en el hígado, luego pasaría en la diástole al ventrículo derecho, durante esta misma diástole el aire de los pulmones llega al ventrículo izquierdo, durante la sístole pasaría al ventrículo izquierdo a través de unas aberturas y se formaría el espíritu vital por la unión de la sangre y el aire”* (4, 7).



Figura 3. Galeno. Imagen extraída de [\(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374202/\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374202/)

El siglo XVI fue uno de los siglos de oro para la comprensión y conocimiento del “verdadero corazón” gracias a grandes ilustres, entre los que destacamos a Vesalio (1514-1564) y a Miguel Servet (1509-1553). Vesalio en 1543 creó la mejor obra de anatomía realizada hasta entonces, *“De Humani Corporis Fabrica”*(4, 6, 7). A su vez Miguel Servet desarrolló su obra cumbre *“Christianismi Restitutio”*, en la que definió la circulación pulmonar o menor *“la sangre es transmitida por la arteria pulmonar a la vena pulmonar por un paso prolongado a través de los pulmones, en cuyo curso se torna de color rojo y se libera de los vapores fuliginosos por el acto de la espiración”*(6, 7). Dicha obra en su momento le llevó a ser juzgado por La Inquisición.



Figura 4. Ilustración del libro *De Humani Corporis Fabrica*. Imagen extraída de (<https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2015/am153m.pdf>)

El punto final del conocimiento de la fisiología cardíaca y el inicio de la Medicina Moderna lo estableció un médico inglés llamado William Harvey (1578-1653) (4, 6, 7), gracias al capítulo VIII de su obra, *“Exertitatio anatómica. De mortus cordis et sanguinis in animalibus”* donde definió la circulación mayor con estas palabras: *“Hasta tal punto es nuevo e inaudito lo que voy a decir, que no sólo temo el mal que me pueda venir de la envidia de algunos, sino hasta granjearme la hostilidad de todos los hombres. La sangre es impulsada por el ventrículo izquierdo hacia la aorta y regresa a la aurícula derecha a través de las venas cavas”* (6, 7).

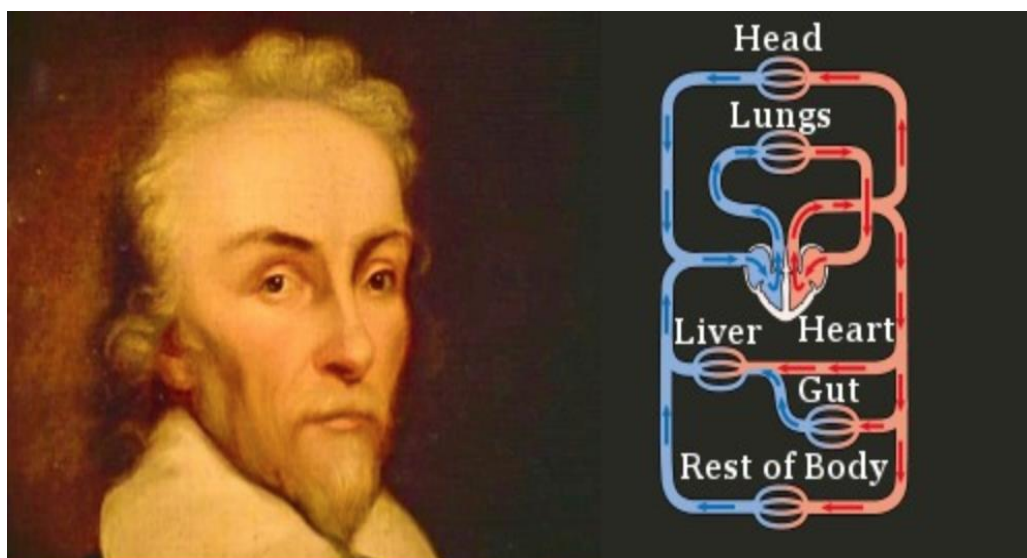


Figura 5. William Harvey y esquema de la circulación sanguínea mayor.
Imagen extraída de
(<https://www.sac.org.ar/historia-de-la-cardiologia/william-harvey-y-la-circulacion-mayor/>)

En cuanto a la EI, no encontramos ninguna mención en la literatura sobre dicha patología hasta el siglo XVI, concretamente en el año 1554, cuando François Ferner, médico francés al servicio de la corte de Enrique II, hizo referencia a ella en su libro *Medecine* (9). Sin embargo, hasta la tercera década del siglo XIX cuando Jean-Baptiste Boillaud, introdujo los términos “*endocardio*” y “*endocarditis*” por primera vez, no se la llamó por dicho nombre (10).

A mediados del siglo XVII, en el año 1646, Larare Rivière tras realizar varias autopsias, hizo la primera descripción anatómo-patológica de la EI “*En el ventrículo izquierdo del corazón, se encontraron carúnculas redondeadas, parecidas a la substancia de los pulmones, la mayor de las cuales se parecía a un puñado de avellanas relleno de la abertura de la aorta*” (11), y hacia finales del siglo XVII y durante el siglo XVIII, Bailie, Lancisi y Bichat entre otros, describieron la relación existente entre la enfermedad reumática y la endocarditis (10, 12).

Más adelante, a principios del S. XIX, Nicholas Corvisart, médico del emperador Napoleón Bonaparte, relacionó la sífilis con la endocarditis, al mismo tiempo que describió unas estructuras ajenas al corazón, a las que llamó “vegetaciones” (7). Laennec, en 1816, fabricó el estetoscopio, instrumento clave que permitiría la auscultación de los

murmullos cardiacos (4) y el inglés William Senhouse, describió unas áreas induradas y dolorosas que se localizaban en los extremos de los dedos y que actualmente se conocen como “nódulos de Osler” (2). A mediados del siglo XIX, el médico y político alemán, Rudolph Virchow, gracias a sus observaciones realizadas en el microscopio, describió las “vegetaciones valvulares”, las cuales estaban constituidas por fibrina y microorganismos y tenían la capacidad de desplazarse a través del torrente circulatorio en forma de émbolo, a otras partes del organismo. De esta manera, Heiberg, Winge, Klebs y fundamentalmente Virchow, lograron aclarar y definir la causa infecciosa de la endocarditis, y su relación con procesos embólicos a distancia (2, 4, 10, 12).

En 1885, el médico canadiense, William Osler, reagrupó toda la información hasta la fecha, haciendo la primera descripción global de la enfermedad. En su obra *“Three Gulstonian Lectures”*, Osler, conocedor de la dificultad para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, decidió llamarla “endocarditis maligna” (2, 3, 10).



Figura 6. William Osler. Imagen extraída de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000900018

Por último, durante los siglos XIX y XX gracias a la colaboración de médicos, físicos y microbiólogos, han tenido lugar acontecimientos que han ayudado a un entendimiento más profundo de la enfermedad. Así, Louis Pasteur (1822 – 1895) bacteriólogo francés, realizó a finales del siglo XIX diferentes cultivos sanguíneos para detectar los distintos microorganismos implicados en la EI. David Durack, estableció nuevos criterios diagnósticos gracias a sus estudios ecocardiográficos.

La EI a lo largo de su historia, ha causado la muerte a muchas personas, incluidas grandes estrellas como Alois Alzheimer (1864-1915), físico que descubrió y da nombre a la enfermedad del Alzheimer; Ottorino Respighi (1879-1936), uno de los grandes compositores italianos; Wolfgang Amadeus Mozart (1756-1791) o Gustav Mahler (1860-1911), que durante sus vacaciones navideñas en Nueva York, empezó con un fuerte dolor de garganta, motivo por el cual unos meses después, moriría por una EI causada por *Streptococcus viridans* (2, 13).



Figura 7. Gustav Mahler.

Imágenes extraídas de (<https://www.biografiasyvidas.com/biografia>)



Figura 8. Ottorino Respighi

Los dos hechos históricos que hicieron reducir de forma drástica su mortalidad fueron el descubrimiento de los antibióticos, y el desarrollo de la cirugía cardíaca como opción terapéutica, sin embargo a día de hoy la mortalidad sigue siendo elevada.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Desde que Osler definió la EI en 1885 hasta el momento actual, las características epidemiológicas y la distribución geográfica de la enfermedad, han ido cambiando (1, 3, 14). Clásicamente, la EI era una enfermedad propia de gente joven, en los que, secundario a una fiebre reumática provocada por microorganismos del género *streptococcus* desarrollaban una endocarditis sobre alguna de sus válvulas, sin embargo con el descubrimiento de los antibióticos y disminución de la fiebre reumática, se ha convertido en una enfermedad más propia de gente de edad avanzada. Además, debido a la evolución que ha sufrido la actividad médica, con un incremento de los procedimientos invasivos, tanto diagnósticos como terapéuticos (implante de catéteres de diálisis, punciones, sondas, catéteres vasculares, marcapasos, etc.) se ha incrementado la EI de origen nosocomial (3, 15-20).

Gracias a los avances que tuvieron lugar a lo largo del siglo XX, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la EI (detección de microorganismos mediante su aislamiento, descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1927, realización de la primera valvuloplastia por el doctor Harken en 1960, etc.), se logró inicialmente reducir su mortalidad (2, 21-23). Sin embargo, el pronóstico de la enfermedad no ha mejorado en las últimas décadas. Es una enfermedad con una incidencia de (1,7- 33,8 casos cada 100 000 habitantes-año) (18, 24-26), y una mortalidad asociada del 9,6% al 29% (19, 24, 27, 28).

La ausencia de disminución drástica tanto de su incidencia como de su mortalidad de la EI, probablemente esté relacionada con un aumento de la longevidad y comorbilidad de la población (esclerosis degenerativa valvular, portadores de válvulas protésicas, inmunodepresión, enfermedad renal crónica en hemodiálisis etc.), con el aumento de las resistencias a antibióticos, con el incremento de los procedimientos médicos invasivos, y con el empobrecimiento de la población propio de las épocas de crisis económica con un aumento del consumo de drogas por vía parenteral, de las infecciones de cualquier localización y de una pobre higiene buco-dentaria (1-3, 29, 30).

Respecto a la producción científica de los hospitales españoles en los últimos años (1994-2013) sobre la EI, hemos observado un incremento tanto en el número, como en la

relevancia de los trabajos publicados. Sin embargo, no existen estudios poblacionales sobre EI en España, por lo que no ha sido posible hasta la fecha, ni conocer la incidencia verdadera de esta enfermedad en nuestro país, ni la repercusión de la última crisis económica vivida en el año 2008 (15).

En otras áreas geográficas, en las últimas décadas, se han publicado numerosos trabajos en relación a la epidemiología y la repercusión económica de la EI, obteniéndose resultados dispares debido a la variabilidad metodológica, al escaso número de pacientes, así como a las diferencias geográficas existentes en los factores predisponentes y los microorganismos implicados (15, 16, 26, 31-35). A continuación, citamos los estudios más relevantes de los últimos años.

En España (36), desde enero del 2008 hasta diciembre de 2012, 25 hospitales repartidos por toda su geografía (cubriendo un total de 10 218 634 habitantes, es decir, el 21,7% de la población española) llevaron a cabo un estudio sobre la incidencia de la EI. Se reclutaron un total de 1804 pacientes diagnosticados de EI, lo que significó una incidencia anual de 3,5 casos cada 100 000 habitantes y una mortalidad del 29%. De todos estos pacientes, la mayoría fueron hombres (68%) con una edad media de 69 años. Los factores de riesgo cardiacos relacionados fueron: la presencia de valvulopatía degenerativa (27%), valvulopatía reumática (8%), cardiopatía congénita (3,2%), cirugía valvular previa (34,4%) y episodio previo de EI (6,9%). Por otro lado, las principales comorbilidades descritas fueron la diabetes mellitus (DM) (26,1%), la enfermedad pulmonar (17,3%), las neoplasias (16,1%), la hemodiálisis (4,4%), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (2,2%) y el haber sido trasplantado (1,5%).

En Francia (36), la incidencia de EI en el año 2008 estaba cifrada en 33,8 casos por millón de habitantes. Durante los años 2007 y 2009, en una región francesa se realizó un estudio epidemiológico y económico, para determinar tanto la incidencia como los costes económicos de la EI, y de esta forma, compararlos con el estudio nacional francés del 2008. Este estudio, obtuvo 578 pacientes diagnosticados de EI, obteniéndose una incidencia anual de 45,4 casos por millón de habitantes, una mortalidad del 17,6% y un coste económico por episodio de 20.103 dólares (15.281 euros). Entre los factores de

riesgo que se identificaron, cabe destacar una edad superior a 70 años, infección por *staphylococcus*, enfermedad renal crónica (ERC) y accidente cerebrovascular (ACV). En resumen, este estudio francés, obtuvo una incidencia de EI superior a la descrita a nivel nacional en el año 2008, con una mortalidad muy similar (37).

En los Estados Unidos de América (E.E.U.U) (38), utilizando su mayor base de datos (Nationwide Inpatient Sample, “NIS”), la cual recoge cerca de 8 millones de pacientes ingresados al año, se realizó un estudio retrospectivo comprendido entre 1999 y 2008. Durante dicho periodo se obtuvieron aproximadamente 78,2 millones de pacientes, de los cuales, 83.700 padecieron EI. De todos ellos, el 59,3% fueron hombres, el 71,4% eran de raza blanca y los principales agentes etiológicos implicados fueron los *staphylococcus* (57,5%). El resultado final, mostró un aumento de la incidencia de EI desde el año 1999 al 2006 (11,4 casos por cada 100.000 habitantes-año). A partir del año 2006 y hasta el año 2008 la incidencia de dicha patología permaneció estable. Este estudio adquirió una gran importancia ya que por una parte demostró un aumento de la incidencia de la mortalidad y de la estancia hospitalaria de la EI en los primeros años del siglo XXI, y por otra parte, permitió compararlo con el trabajo realizado por Tleyjeh, entre 1970-2000 en Olmstead (Minnesota), el cuál no demostró variaciones ni en la incidencia ni en la etiología de la EI. Si bien es cierto que sólo se reclutaron 107 pacientes de una misma zona geográfica sin diversidad racial ni étnica.

En Dinamarca, entre los años 2004 y 2011 se realizó un estudio con 5.486 casos de EI, obteniéndose una incidencia creciente desde 3,93 a 7,55 casos por cada 100.000 habitantes-año (39).

Por último, en el noreste de Italia, concretamente en la región de Veneto (40), la cual posee una población de 4.885.548 habitantes, durante los años 2000 y 2008 se realizó un estudio donde se reflejó un aumento de la incidencia y de la mortalidad respecto a la última década. Se obtuvieron 1.863 pacientes con EI, lo que suponía una incidencia de 4,4 casos por cada 100.000 habitantes-año, y una mortalidad cercana al 14,3%. Gracias al estudio, se demostró que el número de casos de EI, se incrementó de 562 casos entre el periodo comprendido entre 2000 y 2002, a 700 casos entre 2006-2008, lo que suponía

un aumento de la incidencia del 17%. La media de edad de los pacientes fue de 68 años, y en su mayoría fueron varones (relación 1,7:1, respecto a las mujeres). Como principales comorbilidades destacaron la DM (16%), las neoplasias (10%) y la ERC (8%), siendo *Staphylococcus aureus* el principal microorganismo implicado.

Todos estos estudios llevados a cabo en diferentes áreas geográficas, se realizaron con el objetivo principal de esclarecer, tanto la incidencia como la repercusión económica de una enfermedad tan importante y grave para la sociedad, como es la EI. Sin embargo, no ha sido una tarea fácil, debido a la baja incidencia de EI, lo que dificulta la obtención de datos de forma segura.

Finalmente, es un hecho evidente que las crisis económicas y financieras que tienen lugar en el mundo de forma cíclica, afectan gravemente a los sistemas sanitarios y a la sociedad a la que asisten, por lo que debemos resaltar los efectos deletéreos que tuvo la última crisis sufrida a nivel mundial a partir de los años 2007 y 2008 (41, 42). Como consecuencia de esta situación, la mayoría de los países se vieron obligados a implantar políticas de austeridad en el campo sanitario, afectando al avance en la detección, diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades. Surgieron así numerosas preguntas e interrogantes como ¿qué hacer?, ¿qué proteger?, ¿a qué renunciar?, ¿qué población se verá más perjudicada?, ¿qué efectos negativos sobre la salud tendrán lugar?, etc.

1.3. ETIOLOGÍA

Cualquier microorganismo puede estar implicado en el desarrollo de la EI (43). En la mayoría de los casos se trata de una patología mono-microbiana, aunque hasta en un 2% es posible aislar más de un agente causante de la enfermedad. En los últimos años, y paralelamente a los cambios registrados en la epidemiología de la EI, han tenido lugar modificaciones en el perfil microbiológico (15). Si bien es cierto que durante décadas, la infección por *streptococcus*, especialmente en pacientes con patología reumática, fueron los principales microorganismos implicados, actualmente los *staphylococcus* ocupan el primer puesto (18, 24, 43-46).

Generalmente, la EI cursa hasta en un 85% de los casos con hemocultivos positivos. La presencia de hemocultivos negativos (24, 47, 48) suele relacionarse con la administración previa de antibióticos, infección por hongos, bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) o microorganismos de lento crecimiento como el *Propionibacterium acnes*.

1.3.1. Principales microorganismos implicados en la EI

Staphylococcus aureus

En los últimos 15 años, la incidencia de EI originada por *S. aureus* se ha incrementado, superando a *Streptococcus viridans* y convirtiéndose en el principal agente etiológico en los países desarrollados (27, 29). Está asociado a una elevada mortalidad. Afecta en mayor proporción a la válvula mitral y produce una elevada incidencia de eventos embólicos (hasta en un 60% de los casos), insuficiencia cardíaca y shock séptico (28, 49, 50).

Staphylococcus coagulasa-negativos

Dentro de este grupo, el más habitual es *S. epidermidis*. Otros, menos frecuentes, son *S. haemolyticus*, *S. hominis* y *S. saprophiticus*. Según un estudio reciente (51), aproximadamente un 6% de las EI producidas sobre válvula nativa, son originadas por dichos microorganismos, las cuales, cursan con fiebre, eventos embólicos y abscesos intracardiacos. No suelen producir endocarditis de carácter agudo, a excepción de *S. lugdunensis* (52).

Streptococcus

Actualmente, la incidencia de EI causada por *streptococcus* ha disminuido, sin embargo, estos organismos siguen siendo causantes de EI hasta en un 30% de los casos (49).

Dentro de los *streptococcus*, el grupo *viridans*, es el más común de todos. Son *streptococcus* alfa hemolíticos y hospedadores habituales de la flora bucal. Dentro de ellos, se incluyen las siguientes especies: *S. mitis*, *S. mutans*, *S. malivarius*, *S. sanguis* y *S. milleri* (29).

Otro germen del género *streptococcus* que se encuentra con frecuencia es el *S. bovis*. Pertenece a los *streptococcus* del grupo D. Se diagnostica con frecuencia en personas mayores con una gran morbilidad asociada y es responsable de un 5-15% de los casos de EI en Estados Unidos. Se encuentra en la flora intestinal y cuando produce bacteriemia se relaciona con pólipos colónicos, cáncer de colon y enfermedad hepática (53, 54).

Otras especies del género *streptococcus* también pueden encontrarse, aunque son causantes de menos del 5% de los casos de EI, siendo el *S. agalactiae*, perteneciente al grupo B, el más frecuente de todos estos patógenos. Cursan con un cuadro clínico agudo y agresivo, caracterizado por grandes vegetaciones, eventos embolígenos y una alta mortalidad (49).

Enterococcus

Son en frecuencia el tercer agente causante de EI, con una incidencia del 10% de todos los casos (27, 55). La mayoría de las veces se adquieren de forma nosocomial y por manipulaciones gastrointestinales y genitourinarias. El más frecuente es el *E. faecalis* y el *E. faecium* el que produce cuadros clínicos más graves.

Otros

Tanto los bacilos Gram negativos (responsables del 5% de los casos de EI) como los hongos (responsables del 2% de los casos de EI) se asocian a estados de inmunosupresión y a la toma de drogas por vía parental. Estos microorganismos presentan una elevada tasa de mortalidad, sin embargo su incidencia es muy baja (27, 56).

Tabla 1. Características etiológicas de la EI de un estudio multicéntrico llevado a cabo en diferentes partes del mundo (24)

	Casos Totales n=2781 (%)	Pacientes admitidos para el estudio n=1558 (%)	Norte América n=597 (%)	Sur América n=254 (%)	Europa n=1213 (%)	Otros n=717 (%)	Valor de P para las diferentes regiones
<i>S. aureus</i>	869 (31)	487 (31)	256 (43)	43 (17)	339 (28)	231 (32)	<0,001
<i>S. Coagulasa negativos</i>	304 (11)	161 (10)	69 (12)	18 (7)	156 (13)	61 (9)	0,005
<i>S. Viridans</i>	483 (17)	288 (19)	54 (9)	66 (26)	198 (16)	165 (23)	<0,001
<i>S. Bovis</i>	165 (6)	101 (7)	9 (2)	17 (7)	116 (10)	23 (3)	<0,001
<i>Otros Streptococcus</i>	162 (6)	101 (7)	38 (6)	16 (6)	66 (5)	42 (6)	0,86
<i>Enterococcus</i>	283 (10)	158 (10)	78 (13)	21 (8)	111 (9)	73 (10)	0,05
<i>HACEK</i>	44 (2)	26 (2)	2 (0.3)	6 (2)	19 (2)	17 (2)	0,02
<i>Hongos</i>	45 (2)	25 (2)	20 (3)	3 (1)	13 (1)	9 (1)	0,002
<i>Polimicroorganismos</i>	28 (1)	23 (2)	8 (1)	1 (0.4)	13 (1)	6 (1)	0,60
<i>Cultivos negativos</i>	277 (10)	122 (8)	41 (7)	51 (20)	123 (10)	62 (9)	<0,001
<i>Otros</i>	121(4)	66 (4)	22 (4)	12 (5)	59 (5)	28 (4)	0,61

HACEK, *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella* species. Se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$

1.4. PATOGENIA

La puerta de entrada del germen a la sangre suele ser un foco infeccioso o una maniobra cruenta que traumatice la piel y/o mucosas permitiendo el paso del germen al torrente sanguíneo. Los microorganismos suelen ser hospedadores habituales o gérmenes de escasa virulencia en otras localizaciones (*streptococcus* del grupo viridans en la cavidad oral, bacilos Gram negativos en el aparato digestivo o urinario, *staphylococcus* en la piel...), sin embargo al alcanzar el endocardio, son capaces de provocar una enfermedad muy grave como es la endocarditis

Cuando los gérmenes alcanzan el torrente circulatorio, al endotelio que recubre tanto los vasos sanguíneos como el corazón (en este caso llamado endocardio), acuden células inmunológicas, activándose los diferentes mecanismos inmunológicos para tratar de frenar la infección (se activa el sistema mononuclear-fagocítico, se liberan CK para atraer a células NK, neutrófilos y linfocitos....) El resultado es el aumento de inmunocomplejos, factor reumatoide, crioglobulinas y anticuerpos antinucleares (57, 58). Según donde asiente la EI distinguimos:

1) EI sobre válvula nativa: Suele producirse sobre una lesión del endocardio que recubre la válvula, secundario a fenómenos hemodinámicos (flujo turbulento), traumatismos, procesos inflamatorios o contacto con un catéter intravascular (catéter de Swan-Ganz, marcapasos, etc). Debido a la alteración del endotelio, así como su exposición a distintas sustancias como proteínas, factor tisular, plaquetas o fibrina se forma un trombo fibrinoplaquetario (59). Cuando dicho trombo es estéril, la enfermedad se conoce como endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) y se caracteriza por la presencia de vegetaciones en las válvulas cardíacas que constan de fibrina y agregados de plaquetas sin bacterias ni inflamación.

2) EI sobre prótesis valvulares: La EI sobre prótesis valvulares tiene una incidencia del 10-30% de todos los casos (21) y es una de las formas más letales de esta enfermedad (60, 61). La línea de sutura suele ser el lugar donde tiene comienzo la infección, y si ésta continua, puede producirse una dehiscencia completa de la prótesis.

Cuando la infección tiene lugar en los primeros 12 meses tras la intervención, la denominamos “endocarditis precoz” (62), y se trataría de una auténtica infección nosocomial, la cual se puede producir durante la cirugía, o en el postoperatorio inmediato, cuando la válvula aún no ha terminado su proceso de epitelización. Durante el intraoperatorio, los gérmenes suelen provenir de la piel del paciente, del personal sanitario, de la contaminación de la bomba de circulación extracorpórea (*S. epidermidis*, *difteromorfos*) o en menor medida del aire ambiental (*Aspergillus spp*). En el postoperatorio, la puerta de entrada de la infección puede deberse a la propia herida quirúrgica, a un foco pulmonar (neumonía, atelectasias), oral (caries), digestivo (úlceras, perforaciones), genitourinario (infecciones de orina) o bien, estar producida por un catéter intravascular (vía central).

Cuando la endocarditis tiene lugar transcurridos 12 meses, se denomina “endocarditis tardía” (62). En este escenario, tanto los microorganismos como la patogenia, son similares a una endocarditis sobre válvula nativa, donde los microorganismos se adhieren a trombos de plaquetas y fibrina sobre una prótesis totalmente epitelizada (63-69).

3) EI sobre dispositivos: Nos referimos a la infección que se produce en pacientes que portan dispositivos electrónicos cardiovasculares implantables y dispositivos de asistencia circulatoria mecánica (oxigenadores extracorpóreos de membrana, dispositivos de asistencia ventricular y corazón artificial total). Estos dispositivos están constituidos por generadores, cables y cánulas arterio-venosas que mantienen contacto directo con las cavidades cardíacas (70-77). Por tanto, si cualquiera de estas partes es colonizada por algún microorganismo, se puede producir una bacteriemia.

1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Cuando los microorganismos invaden y colonizan el trombo fibrinoplaquetario, se produce la lesión característica de la EI, la cual recibe el nombre de “vegetación”, y se localiza normalmente sobre la superficie auricular de las válvulas auriculo-ventriculares, y sobre la superficie ventricular de las válvulas sigmoides (78-81). Están constituidas por fibrina, plaquetas, microorganismos, hematíes y células inflamatorias (polimorfonucleares en las formas agudas, y mononucleares en las subagudas y crónicas).

En determinadas ocasiones, debido a la existencia de una insuficiencia valvular, se produce un flujo sanguíneo retrógrado y turbulento, él cual impacta contra las cavidades cardiacas, llegando a ocasionar lesiones en el endotelio, produciéndose unas lesiones a nivel de la aurícula, las cuales reciben el nombre de “parches de McCallum” (82).

En aquellas zonas débiles, donde el tejido es frágil y escasamente vascularizado, como por ejemplo, en la continuación mitro aórtica, se pueden producir complicaciones perivalvulares que se manifiestan en forma de absceso (cavidad cerrada con necrosis y pus en su interior), pseudoaneurisma (cavidades abiertas a la circulación) o fístulas.

1.6. FACTORES DE RIESGO

Existen multitud de factores predisponentes capaces de desencadenar una EI, entre los que destacamos los más importantes:

- **Cardiacos:** En los últimos años, se ha documentado un cambio de tendencia respecto a las valvulopatías causantes de endocarditis. Actualmente la valvulopatía degenerativa es el factor de riesgo cardiaco más frecuente de EI (18). Esto se debe fundamentalmente al aumento de la esperanza de vida unido a una disminución de la prevalencia de valvulopatía reumática y de cardiopatías congénitas (83). Otros factores de riesgo cardiacos frecuentes son los antecedentes de endocarditis infecciosa previa, de prótesis valvular y de miocardiopatía hipertrófica (84-87).

- **Infecciones relacionadas con la atención sanitaria:** Hasta un 35% de los casos de EI suceden secundarias a una atención sanitaria. Así en pacientes en hemodiálisis la EI tiene una prevalencia de hasta un 20,5% en Norte América y Europa, sin embargo en países en vía de desarrollo es sólo del 5%. Otros factores de riesgo de EI relacionados con la asistencia sanitaria son los sondajes urinarios, los cateterismos cardiacos y los catéteres venosos centrales (18, 19, 24, 25, 88-90).
- **Edad:** Las personas mayores tienen mayor incidencia de EI respecto a los jóvenes, debido a la mayor prevalencia de enfermedades cardiacas, gastrointestinales y genitourinarias (88, 91-94).
- **Hepatopatías:** Según diferentes estudios españoles (95-97), la prevalencia de EI asociada a hepatopatías varía entre el 5 y el 17%. La cirrosis hepática se relaciona con el desarrollo de un mayor número de infecciones secundarias a la inmunosupresión que desencadena, así como a la realización de un elevado número procedimientos invasivos.
- **Adicción a drogas por vía parenteral:** Entre 1989-1990 la incidencia de EI secundaria a este hábito fue elevada en España y en Europa (98). Gracias a las campañas educativas de concienciación dirigidas a la sociedad, así como a toda la información existente, su incidencia ha sufrido un descenso progresivo. Son EI fundamentalmente asentadas sobre la válvula tricúspide, y en las que el germen causal suele ser el *S. epidermidis*, microorganismo habitual de la piel.

1.7. CLÍNICA Y COMPLICACIONES

Hoy en día, debido al diagnóstico más precoz de la enfermedad, la EI suele cursar con manifestaciones clínicas inespecíficas (99). Los signos clínicos más frecuentes son fiebre, malestar generalizado, escalofríos, fatiga y la pérdida de peso. Sin embargo el diagnóstico precoz, la edad avanzada, la enfermedad renal, la inmunodepresión o el haber estado con tratamiento antibiótico previo puede cursar con manifestaciones clínicas inespecíficas o escasa sintomatología, haciendo más difícil su diagnóstico (24,100).

En las fases avanzadas de la enfermedad es frecuente que aparezcan signos característicos de esta enfermedad, aunque no exclusivos de ella. Entre ellos destacamos:

- **Nódulos de Osler:** Suelen estar localizados en los pulpejos de los dedos, tanto de los pies como de las manos. Se caracterizan por ser lesiones submucosas, dolorosas, de color rosáceo (101) y se suelen observar principalmente en la endocarditis subagudas por *S. viridans*.
- **Lesión de Janeway:** localizadas en zona ventral de manos y pies. Son nódulos indoloros, constituídos histológicamente por micro abscesos y áreas de necrosis (100-106).
- **Manchas de Roth:** Hemorragias localizadas a nivel de la retina causadas por vasculitis de pequeños vasos (107-109).



Figura 9. Nódulo de Osler. Imagen extraída de (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491553/>)



Figura 10. Lesión de Janeway. Imagen extraída de (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491553/>)

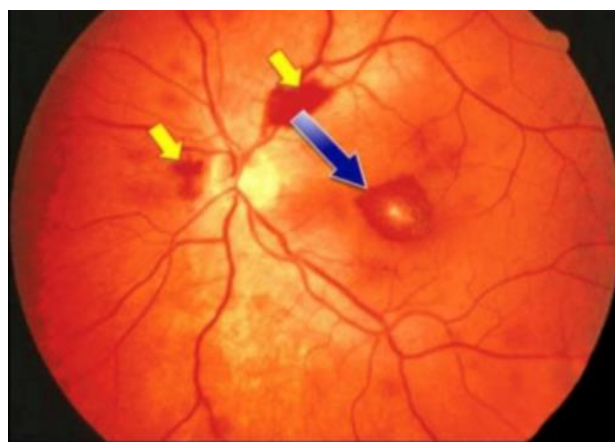


Figura 11. Mancha de Roth. Imagen extraída de (<https://www.healthline.com/health/roth-spots>)

Tabla 2. Presentación clínica de la EI (101)

Debemos sospechar una EI en los siguientes casos:	
1.	Nuevo soplo cardíaco regurgitante.
2.	Eventos embólicos de origen desconocido.
3.	Sepsis de origen desconocido (especialmente si está asociada a un organismo causante de EI).
4.	Fiebre: el signo de EI más común. Sospecha una EI si la fiebre está asociada a:
a.	Material protésico intracardiaco (válvula protésica, marcapasos, desfibrilador implantable, guías quirúrgicas).
b.	Antecedentes de EI.
c.	Enfermedad valvular o cardiopatía congénita previa.
d.	Otras predisposiciones a EI (inmunosupresión, ADVP).
e.	Evidencia de insuficiencia cardíaca congestiva.
f.	Predisposición e intervención reciente con bacteriemia asociada.
g.	Nuevo trastorno de conducción.
h.	Hemocultivo positivo con típico organismo causante de EI o serología positiva para fiebre Q crónica.
i.	Fenómeno vascular o inmunitario: evento embólico, manchas de Roth, hemorragias en astilla, lesiones de Janeway, nódulos de Osler.
j.	Síntomas y signos neurológicos focales o no específicos.
k.	Evidencia de embolia/infiltración pulmonar (EI derecha).
l.	Abscesos periféricos (renal, esplénico, cerebral, vertebral) de causa desconocida.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con EI sufren alguna de las siguientes complicaciones (110):

- **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Es una de las complicaciones más frecuente de EI y a su vez, la principal causa de ingreso en unidades de cuidados críticos. Las causas que la provocan suelen ser las insuficiencias valvulares del lado izquierdo, las fístulas cardiacas y las obstrucciones valvulares (60, 111-113). Su tratamiento debe ser quirúrgico, ya que se ha demostrado que el tratamiento médico por sí solo, aumenta la mortalidad (29, 114-116).
- **Absceso perivalvular y/o intracardiaco:** Posee una incidencia del 20-40% de los casos de EI (117-119), y es más común en EI que anidan sobre válvula aórtica (114, 118). Estos abscesos están relacionados con un incremento del riesgo de embolización y una mayor mortalidad. Los agentes etiológicos más frecuentes son los *staphylococcus* (114, 117-119).
- **Embolias:** Entre el 20 y el 50% de los pacientes con EI sufrirán un evento embólico a lo largo de su enfermedad. El sistema nervioso central (SNC) es el lugar más frecuente donde se localizan estos émbolos, siendo la arteria cerebral media (ACM) la más afectada (29, 110, 120). Otros focos embolígenos son el bazo, el riñón, los pulmones y el hígado.

Tras un evento neurológico, la mayoría de los pacientes tiene indicación quirúrgica, excepto en caso de hemorragia intracraneal en el que el pronóstico neurológico es peor después de la cirugía, por lo que habría que posponerla al menos un mes (116).

- **Insuficiencia renal aguda (IRA):** Su incidencia es aproximadamente del 30%. Tiene un mal pronóstico, y entre sus posibles causas destacan: infarto renal, hipotensión, toxicidad por antibióticos, fallo hemodinámico y glomerulonefritis (121-123).
- **Aneurismas infecciosos:** Son el resultado de una embolia séptica a los *vasa vasorum*. La técnica de referencia para su diagnóstico es la angiografía, mientras que el tratamiento suele ser endovascular o quirúrgico (124-127).

1.8. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EI clásico sería paciente con fiebre, hemocultivos positivos y vegetaciones cardiacas. Sin embargo, en la práctica diaria, el diagnóstico suele ser más complicado debido la presencia de signos clínicos muy diversos e inespecíficos, la posibilidad de obtener hemocultivos negativos y unas imágenes ecográficas con ausencia de vegetaciones visibles al observador.

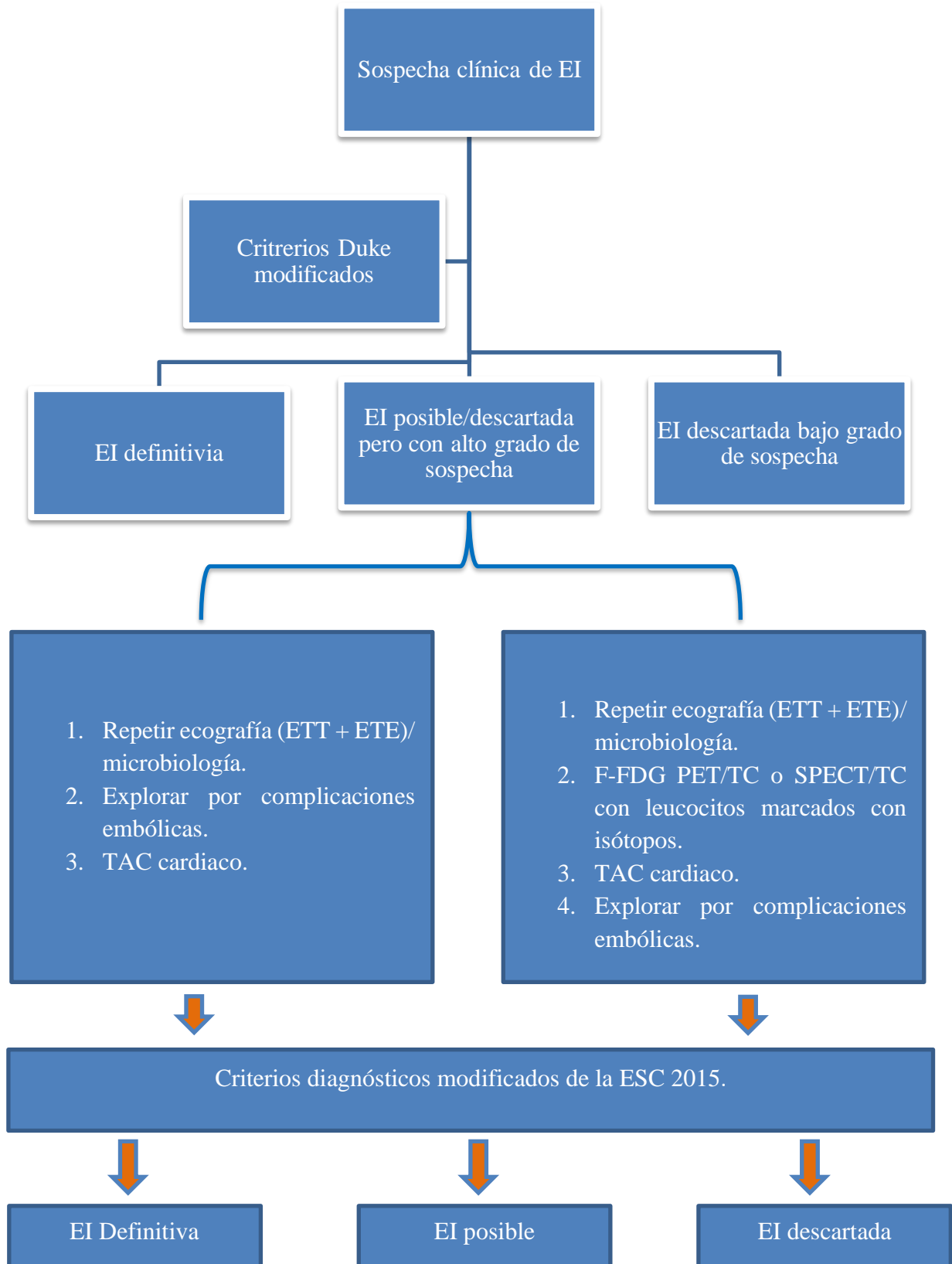
Por tanto, para diagnosticar una EI es necesario tener un alto índice de sospecha a través de la historia clínica y exploración física, y después confirmarlo mediante los criterios de Duke, hemocultivos y técnicas de imagen.

- **Diagnóstico microbiológico:** Determinar el microorganismo causal es fundamental para definir el tratamiento antibiótico adecuado. Se hará mediante la extracción de sangre para hemocultivos de 3 localizaciones distintas. De esta manera se consigue identificar el patógeno en casi el 80-90% de los casos (29). En ocasiones a través del hemocultivo no logramos determinar el germen causal (fundamentalmente si el paciente ha tomado previamente antibióticos, o si el microorganismo es de difícil cultivo) (24, 47, 48).
- **Técnicas de imagen:** Resonancia magnética nuclear, tomografía cardiaca multicorte o ecocardiografía. La más habitual es la ecocardiografía cardiaca (128-131).
- **Criterios de Duke:** fueron creados en el año 1994 (132) y modificados posteriormente en el año 2000 (133). Gracias a estos criterios, podemos diagnosticar una EI mediante criterios anatomo-patológicos o en base a criterios clínicos (24, 29, 47, 132-134).

Tabla 3. Criterios de Duke modificados (134)

Criterios Duke modificados para el diagnóstico de la EI
<p>1. Criterios de gran importancia</p> <p><u>Hemocultivos positivos para la EI:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Microorganismos típicos que encajan con la EI de dos hemocultivos independientes: <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i>, grupo HACEK, <i>S. aureus</i> o <i>enterococcus</i> adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco principal. <p style="text-align: center;">o</p> <ul style="list-style-type: none">- Microorganismos que encajan con la EI con hemocultivos persistentemente positivos: Al menos dos posibles cultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas a intervalos >12 h o tres o la mayoría de más de cuatro hemocultivos independientes. <p style="text-align: center;">o</p> <ul style="list-style-type: none">- Hemocultivo positivo único para <i>Coxiella burnetti</i> o fase I IgG anticuerpo > 1:800. <p><u>Evidencia de afección endocárdica:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Ecocardiografía positiva para EI.- Vegetación; absceso; nueva dehiscencia parcial de válvula protésica.- Nueva regurgitación valvular. <p>2. Criterios de poca importancia</p> <ul style="list-style-type: none">- Predisposición: enfermedad cardíaca predisponente, uso de fármacos intravenosos.- Fiebre: temperatura > 38 °C.- Fenómeno vascular: émbolo arterial grave, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway.- Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.- Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio importante. <p>- El diagnóstico de EI es definitivo en presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none">2 criterios de gran importancia, o1 criterio de gran importancia y 3 de poca importancia, o5 criterios de poca importancia. <p>- El diagnóstico de EI es probable en presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none">1 criterio de gran importancia y 1 criterios de poca importancia, o3 criterios de poca importancia.

Figura 12. Algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de la EI (101)



1.9. PROFILAXIS

Para prevenir la EI es fundamental aplicar todas aquellas medidas encaminadas a evitar o reducir al máximo la incidencia de la enfermedad (Tabla 4), así como la administración adecuada de la profilaxis antibiótica (2 gr de amoxicilina o 600 miligramos de clindamicina en caso de alergia, 30-60 minutos antes de la intervención) (135).

Desde que en el año 1995 por recomendación de la American Heart Association (AHA) se inició la profilaxis antimicrobiana de la EI, llevándose a cabo la administración de antibiótico a un gran número de pacientes con condiciones cardiacas predisponentes (136), siempre ha existido un gran debate sobre el tipo de pacientes que la debían recibir, de tal forma que en la mayoría de las guías (29, 62, 135, 137), incluidas las de la AHA de 2007 y las de la European Society of Cardiology (ESC) de 2009 y 2015 se produjo una restricción de la administración de antibióticos, debido fundamentalmente a cambios en la percepción de la fisiopatología de la enfermedad y en el análisis riesgo beneficio (138). Un caso particular y diferente fue la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del 2008, la cual dio un paso más allá, desaconsejando cualquier profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales y no dentales independientemente del grado de riesgo del paciente (99).

Actualmente, sólo está indicada la profilaxis antibiótica para los pacientes de mayor riesgo de EI, de acuerdo con el tipo de procedimiento (Tabla 5). Estos pacientes son (84-87):

1. Pacientes con una válvula protésica o material protésico empleado para valvuloplastia.
2. Pacientes con EI previa.
3. Pacientes con cardiopatía congénita cianótica no tratada y aquellos con cardiopatía congénita con shunts postoperatorios paliativos, conductos u otras prótesis.

Tabla 4. Medidas de prevención en la EI para pacientes de riesgo alto e intermedio (101)

Medidas de prevención para EI que se deben seguir para pacientes de riesgo intermedio y alto

- Higiene dental y cutánea estricta. El seguimiento dental debe darse dos veces al año a pacientes de alto riesgo y anualmente al resto.
- Control y desinfección de las heridas.
- Eliminación o disminución de bacterias crónicas en portadores: piel, orina.
- Antibióticos curativos para cualquier foco de infección bacteriana.
- No auto medicarse con antibióticos.
- Desaconsejar los *piercings* y tatuajes.
- Limitar el uso de catéteres de infusión y procedimientos invasivos siempre que sea posible. Preferir el uso de catéteres periféricos a los centrales y sustituir sistemáticamente los catéteres periféricos cada 3-4 días. Se debe practicar una adherencia estricta a las recomendaciones de manejo de cánulas centrales y periféricas.

Tabla 5. Recomendaciones sobre profilaxis de EI para los pacientes con mayor riesgo de acuerdo con el tipo de procedimiento (101)

Recomendaciones sobre profilaxis de acuerdo con el tipo de procedimiento.

Procedimientos dentales

- La profilaxis antibiótica sólo se debe considerar ante procedimientos dentales que requieran manipulación de la región gingival o periapical del diente o perforación de la mucosa oral.
- No se recomienda profilaxis para las inyecciones de anestesia local en tejidos no infectados, tratamiento de caries superficiales, eliminación de suturas, radiografías dentales, colocación o ajuste de dispositivos desmontables.

Procedimientos de tracto respiratorio

- No se recomienda profilaxis para procedimientos del tracto respiratorio, como broncoscopia o laringoscopia, o la intubación nasotraqueal o endotraqueal.

Procedimientos gastrointestinales o urogenitales o ecocardiografía transesófagica.

- No se recomienda profilaxis para gastroscopia, colonoscopia, cistoscopia, parto vaginal o por cesárea.

Procedimientos en piel y tejidos blandos

- No se recomienda profilaxis para ningún procedimiento.

1.10. TRATAMIENTO

Ante un paciente con sospecha de EI, se deberán sacar hemocultivos e iniciar precozmente el tratamiento antibiótico, ya que de esta forma se reduce significativamente su mortalidad (29). Una vez identificado el microorganismo causal, y en función del antibiograma obtenido, se desescalará de un tratamiento antibiótico de amplio espectro, a uno de espectro menor pero dirigido contra el germen (Tabla 6). En un 25% de los casos, se precisará realizar una intervención quirúrgica (139).

Tabla 6. Pautas del tratamiento antibiótico para la EI según la Sociedad Europea de Cardiología (101)

Pautas del tratamiento antibiótico para la EI según la Sociedad Europea de Cardiología.	
Streptococcus orales y digestivos sensible a penicilina	- Penicilina 12-18 millones U/día i.v en 4-6 dosis. - Amoxicilina 100-200 mgr/kg/día i.v en 4-6 dosis. - Ceftriaxona 2 gr/día i.v en 1 dosis.
Streptococcus orales y digestivos resistentes a penicilina	- Penicilina G 24 millones U/día i.v en 4-6 dosis. - Amoxicilina 200 mgr/kg/día i.v en 4-6 dosis. - Ceftriaxona (2 gr/día i.v) + gentamicina 3 (mgr/kg/día i.v).
Staphylococcus sensibles a metilicina sobre válvula nativa	- Cloxacilina 12 gr/día i.v en 4-6 dosis.
Staphylococcus resistente a metilicina sobre válvula nativa	- Vancomicina 30-60 mgr/kg/día i.v en 2-3 dosis. - Daptomicina 10 mgr/kg/día i.v una vez al día.
Staphylococcus sensibles a metilicina sobre válvula protésica	- Cloxacilina (12 gr/día en 4-6 dosis) + rifampicina (900-1200 mgr i.v en 2-3 dosis) + gentamicina (3 mgr/kg/día).
Staphylococcus resistentes a metilicina sobre válvula protésica	- Vancomicina (30-60 mgr/kg/día) + rifampicina (900-1200 mgr i.v) + gentamicina (3mgr/kg/día).
Enterococcus	- Amoxicilina (200 mgr/kg/día i.v) + gentamicina (3 mgr/kg/día). - Ampicilina (200 mgr/kg/día i.v) + ceftriaxona (4 gr/día). - Vancomicina (30 mgr/kg/día) + gentamicina (3 mgr/kg/día).

Tratamiento quirúrgico.

En ocasiones, con el tratamiento médico no es suficiente, y es necesario recurrir a la cirugía (Tabla 7) (29, 99):

Tabla 7. Indicaciones quirúrgicas de la EI (101)

Indicaciones quirúrgicas de la endocarditis infecciosa.
1. Disfunción valvular severa.
2. Respuesta inadecuada al tratamiento antibiótico.
3. Aneurisma micótico.
4. EI protésica.
5. Complicaciones.
6. Infección refractaria.
7. Embolia de repetición.

1.11. CMBD

El conjunto mínimo de datos básicos (CMBD), también llamado registro nacional de altas hospitalarias, es la base de datos más grande e importante de datos clínicos y administrativos, la cuál proporciona información valiosa sobre múltiples aspectos relacionados con la atención médica. La calidad de los datos del CMBD fue asegurada por el Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social español, estableciendo protocolos para el registro de datos y auditorias periódicas.

Cuando se introdujo por primera vez en 1987, el CMBD sólo proporcionaba datos de pacientes ingresados en hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS). Desde 2005, el CMBD también contiene datos del sector privado, lo que significa que en el año 2014, el CMBD contenía información sobre más del 92% de los ingresos de todos los hospitales en España (145).

El CMBD proporciona un número de identificación cifrado del paciente, un género, una fecha de nacimiento, unas fechas de ingreso, el alta hospitalaria, el centro médico que brinda la atención, los códigos de diagnóstico y los procedimientos según la clasificación internacional de enfermedades 9ª edición; Modificación Clínica (CIE-9-MC), así como los resultados después del alta.

Los datos de nuestro estudio han sido extraídos del conjunto mínimo de datos básicos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España, proporcionado por el Ministerio de Salud español.

El consentimiento informado no era necesario, 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. El estudio fue aprobado por el Ministerio de Salud español, ya que cumplía con las consideraciones éticas sobre el uso de datos demográficos en estudios biomédicos.

Los casos se identificaron utilizando el código ICD-9CM para los casos de EI (código 421) (ver contenido digital suplementario – Apéndice 1-3) producidos entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2014.

Todos los hospitales españoles registran en el CMBD los códigos ICD-9CM para el diagnóstico principal y comorbilidades de cada paciente (ver contenido digital suplementario – Apéndice 1-3).

Por último, los costes económicos fueron calculados por Diagnosis Related Group (DRG), que clasifica a los pacientes internados en grupos según su diagnóstico y atribuye un coste hospitalario específico a cada grupo. Los datos de DRG se extrajeron del CMBD.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La EI es una enfermedad inflamatoria de origen infeccioso, causada por una gran variedad de microorganismos, que a través de la circulación sanguínea migran desde su foco de origen y llegan al corazón, colonizando el endocardio que engloba las válvulas y las estructuras adyacentes a ellas (1, 2). Es una enfermedad que requiere ser tratada de forma agresiva y precoz, con antibióticos y hasta en un 25% de los casos es necesaria la cirugía para tratar de disminuir su mortalidad (1).

Desde que Willian Osler la describió por primera vez en el año 1885, las características epidemiológicas de la enfermedad han ido cambiando paralelamente a la evolución que ha tenido la sociedad y la medicina (1, 3, 14). Así, en sus inicios (s.XIX) era una enfermedad característica de sujetos jóvenes, con válvulas desestructuradas secundario a la infección por *streptococo* grupo A que provocaba las fiebres reumáticas. Sin embargo, gracias al descubrimiento de la penicilina, las medidas higiénicas y a la evolución de las técnicas quirúrgicas, en la actualidad la EI es característica de personas de edad avanzada, con válvulas degeneradas o portadores de válvulas protésicas u otros dispositivos intravasculares (24, 46, 140-144).

Otro factor que ha podido condicionar los cambios epidemiológicos que ha sufrido esta enfermedad desde su descubrimiento es la evolución económica de los países. Así, una situación económica empobrecida de un país se asocia a un mayor desempleo y empobrecimiento de la sociedad (menores medios y limpieza, menor inversión en sanidad por parte del Estado, mayor drogadicción...). Todos estos factores cambiantes dentro de un país, y entre países, hacen que en la literatura exista un amplio rango de la incidencia y mortalidad de esta enfermedad.

Entre finales del siglo XX y principios del XXI, en España se vivieron 3 hechos importantes que pudieron influir en la epidemiología de la EI: 1) La explosión que sufrió la cardiología intervencionista con un aumento de la colocación de válvulas percutáneas, cables de marcapasos y desfibriladores implantables (24); 2) El desarrollo de una gran crisis económica mundial que en España comenzó a notarse su efecto en el año 2008, con la implantación de importantes recortes sanitarios, con un incremento de la pérdida de empleo y un empobrecimiento de la población (15, 24, 143); 3) La aparición en el año 2008 de nuevas recomendaciones de profilaxis antibiótica para la prevención de la endocarditis infecciosa, con indicaciones mucho más laxas que las anteriores (62, 99).

Es fundamental conocer los resultados de nuestras actuaciones o de actuaciones externas para poder realizar una mejora continua de nuestra asistencia a la persona enferma, es por ello que con este trabajo queremos analizar la evolución de la EI en España, de su incidencia, mortalidad, estancia hospitalaria y costes sanitarios, entre finales del siglo XX y principios del XXI, entre los años 1997 y 2014.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

- Determinar el cambio epidemiológico de la EI en España entre 1997 y 2014.

3.2. Objetivos secundarios

- Analizar las características demográficas y clínicas de las personas que desarrollan una EI en España.
- Determinar la incidencia de EI en España y analizar su evolución entre los años 1997 y 2014.
- Determinar la mortalidad de la EI en España y analizar su evolución entre los años 1997 y 2014.
- Determinar la estancia media hospitalaria del paciente con EI en España y analizar su evolución entre los años 1997 y 2014.
- Determinar el coste sanitario medio que supone el ingreso de un paciente con EI en España y analizar su evolución entre los años 1997 y 2014.

4.MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Diseño del estudio y población de estudio

Se diseñó un estudio retrospectivo, en el cual se incluyeron todos los pacientes ingresados en hospitales españoles entre el 1 de enero de 1997 y 31 de diciembre de 2014, y que habían sido registrados en el CMBD con el diagnóstico primario o secundario de EI (código 421 según el sistema de clasificación internacional de enfermedades CIE-9 MC). La confidencialidad de los datos se protegió adecuadamente de acuerdo con las leyes vigentes en España, y fue aprobado por el Ministerio de Sanidad español el cual confirmó que nuestro estudio cumplía con todas las consideraciones de acuerdo con la legislación española.

4.2. Variables recogidas

De los pacientes que habían tenido diagnóstico primario o secundario de EI durante su ingreso hospitalario, se recogió sexo, edad, comorbilidades (enfermedad isquémica cardíaca, fallo cardíaco, enfermedad vascular periférica, infarto agudo de miocardio, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad reumática, hepatopatía, DM con o sin complicaciones, enfermedad renal crónica, hemiplejía y demencia), disfunción orgánica aguda (cardiovascular, hematológica, hepática, neurológica, renal, respiratoria y metabólica), cirugía valvular cardíaca y tipo de microorganismo aislado (Gram +, Gram -, anaerobios y hongos).

4.3. Definición de variables

- Las variables desenlace principales fueron la aparición de endocarditis y muerte en pacientes con endocarditis.
- El día de ingreso se consideró el día 0, salvo para aquellos pacientes que ingresaron y fueron dados de alta el mismo día, a los cuales se les asignó un día de ingreso.
- El principal factor de estudio fue el tiempo, este se dividió en años y posteriormente se agrupo en cuatro periodos de tiempo (1997-1999, 2000-2004, 2005-2009 y 2010-2014).

4.4. Análisis de los datos

- El análisis de las variables a estudio se realizó por un lado, atendiendo al momento del alta hospitalaria, teniendo en cuenta cada año de forma independiente o en ocasiones para facilitar su análisis, por quinquenios exceptuando el primer periodo que es de tres años; y por otro atendiendo a quinquenios de edad biológica, exceptuando el último periodo que se incluyen todos los que tenían una edad mayor o igual a 85 años.
- Las variables resultado se analizaron de forma global y atendiendo al sexo.

4.5. Análisis estadístico

En el estudio sobre la tendencia epidemiológica de la EI en España, el porcentaje de endocarditis se estimó como la proporción entre el número de casos diagnosticados de endocarditis y el número de ingresos hospitalarios.

La prevalencia de cada periodo de estudio, se expresó como número absoluto y porcentaje respecto del total de pacientes del periodo de estudio. La prevalencia por quinquenios de edad biológica se expresó como tasa ajustándolo por número de habitantes. Las características demográficas y clínicas cualitativas se expresaron como número absoluto y % del total de cada periodo de estudio y las cuantitativas como media \pm desviación estándar.

La incidencia de endocarditis se estimó como el número de eventos por cada 10.000 personas en la población española. Para su estudio se hizo la media por cada año de estudio de pacientes supervivientes, de pacientes fallecidos antes del alta, y de los dos tipos de pacientes en conjunto.

La disfunción de órganos se organizó por número de órganos que fallaron de forma aguda, % de pacientes con EI según año de estudio y según quinquenio de edad.

La mortalidad por endocarditis se definió como el número de eventos por cada 100.000 personas en la población española. De la mortalidad se estudió su tasa de letalidad por quinquenios de edad biológica, y la tasa de mortalidad de cada año incluido en el estudio.

Tanto la incidencia y mortalidad se estandarizaron por edad mediante el método directo utilizando como referencia de población a toda la población en España (Instituto Nacional de Estadística; <http://www.ine.es/>). Por tanto, el número de eventos se utilizó como el numerador y el número de personas en riesgo por grupo de edad como denominador.

El porcentaje de muertes relacionadas con endocarditis en el hospital se definió como, la proporción entre el número de muertes de pacientes con endocarditis y el número total de muertes en el hospital. Además, la tasa de letalidad (o CFR del inglés: Case

Fatality Rate) se estimó como la proporción entre el número de muertes de pacientes con endocarditis y el número de pacientes hospitalizados con endocarditis.

La duración de la estancia media hospitalaria (DEMH) se obtuvo como la diferencia en días entre la fecha de ingreso al hospital y la fecha de alta o muerte. El día de ingreso hospitalario se consideró como el día 0. El alta el mismo día del ingreso se consideró como ingreso de 1 día. Para el estudio de la estancia hospitalaria se hizo la media por quinquenios de edad y por años de estudio, diferenciando pacientes que sobrevivieron de los que fallecieron durante el ingreso.

Los costes se calcularon utilizando el Grupo Relacionado por el Diagnóstico (GRD), que representa una entidad médico-económica en relación con un conjunto de enfermedades que requieren recursos de gestión análogos. Los datos GRD se extrajeron del CMBD. Todos los costes mostrados se ajustaron por el incremento de la inflación para el mismo periodo en España. El coste económico por paciente se expresó como media de cada año de estudio y como tasa de gasto económico total por parte del Gobierno de España respecto del año de estudio y del quinquenio de edad biológica. En el análisis del coste como tasa, se diferenció entre supervivientes y fallecidos al alta hospitalaria

Por último, el análisis estadístico se realizó con el software SPSS 21.0.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Características de los pacientes y prevalencia de la enfermedad

Entre el 1 de enero de 1997 y 31 de diciembre de 2014, un total de 34.399 pacientes fueron dados de alta de los hospitales españoles con diagnóstico primario o secundario de EI. La mayor parte de ellos fueron hombres (67%), con una edad media de 61,83 años (Tabla 8). La comorbilidad más frecuente de los enfermos fue la insuficiencia cardíaca (24,92%), seguida de la enfermedad pulmonar crónica (13,95%) y la diabetes (13,62%). (Tabla 8). Un 15,74 % de los pacientes habían sido sometidos con anterioridad a una cirugía valvular (Tabla 9).

A lo largo del tiempo de estudio, se observa una prevalencia creciente de la enfermedad, siendo el último periodo (2000-2014) el de mayor prevalencia (12.111 pacientes), (Tabla 8); y también un incremento de la edad media de los pacientes con diagnóstico primario y secundario de EI, siendo el periodo 2000-2014 el que presenta la edad media más alta (66,13 años), (Tabla 8). El número de pacientes con EI que se habían sometido a una cirugía valvular anterior también fue en aumento a lo largo del periodo de estudio.

Por último, la disfunción orgánica más frecuente asociada a EI fue el fallo renal (6123 pacientes: 17,80%) seguido de la disfunción hematológica (1512 pacientes: 4,39%), mientras que la menos frecuente, fue la disfunción neurológica (453 pacientes: 1,31%), (Tabla 9.)

Tabla 8. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados de EI entre el año 1997 y el 2014

	Todos los periodos	1997-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014
Nº de pacientes	34.399 (100%)	4.239 (12,32%)	7.975 (23,18%)	10.074 (29,28%)	12.111 (35,20%)
Género					
Hombre	23.046 (67%)	2.943 (69,42%)	5.346 (67,04%)	6.656 (66,08%)	8.101 (66,88%)
Mujer	11.353 (33%)	1.296 (30,57%)	2.629 (32,96%)	3.418 (33,92%)	4.010 (33,12%)
Edad (años)	61,83 ± 18,44	53,10 ± 19,96	59,24 ± 18,43	62,37 ± 17,91	66,13 ± 16,90
Comorbilidades					
IAM	1.625 (4,72%)	117 (2,70%)	390 (4,89%)	549 (5,44%)	569 (4,69%)
Insuficiencia Cardíaca	8.571 (24,92%)	693 (16,34%)	1.737 (21,78%)	2.520 (25,01%)	3.621 (29,89%)
Enfermedad Vasculiar Periférica	1.694 (4,92%)	91 (2,15%)	343 (4,31%)	513 (5,09%)	747 (6,17%)
EPOC	4.798 (13,95%)	318 (7,50%)	906 (11,36%)	1.496 (14,85%)	2.078 (17,16%)
Enfermedad Reumática	554 (1,61%)	35 (0,82%)	105 (1,32%)	195 (1,93%)	219 (1,80%)
Hepatopatía	844 (2,45%)	71 (1,67%)	166 (2,08%)	256 (2,54%)	351 (2,89%)
DM	4.685 (13,62%)	302 (7,12%)	924 (11,58%)	1.493 (14,82%)	1.966 (16,23%)
ERC	1.901 (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%)

Los valores están expresados en números absolutos con porcentajes y medias ± desviación estándar.

Tabla 9. Disfunción orgánica aguda de los pacientes diagnosticados de EI entre el año 1997 y el 2014.

	Todos los periodos	1997-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014
N° de pacientes.	34.399 (100%)	4.239 (12,32%)	7.975 (23,18%)	10.074 (29,28%)	12.111 (35,20%)
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					
Cardiovascular	577 (1,67%)	54 (1,27%)	114 (1,43%)	169 (1,67%)	240 (1,98%)
Hematológica	1.512 (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	6.123 (17,80%)	378 (8,92%)	1.081 (13,55%)	1.851 (18,37%)	2.813 (23,22%)
Respiratoria	584 (1,69%)	47 (1,11%)	122 (1,53%)	213 (2,11%)	202 (1,67%)
Metabólica	487 (1,41%)	18 (0,42 %)	63 (0,79%)	134 (1,33%)	272 (2,24%)
Cirugía valvular cardiaca	5.414 (15,74%)	515 (12,14%)	1.190 (14,92%)	1.658 (16,46%)	2.051 (16,93%)

Los valores están expresados en números absolutos con porcentajes y medias ± desviación estándar.

La prevalencia de la EI se vio aumentada con la edad, siendo el tramo comprendido entre los 75-79 años el de mayor prevalencia de endocarditis, tanto en hombres como en mujeres (Figura 13).

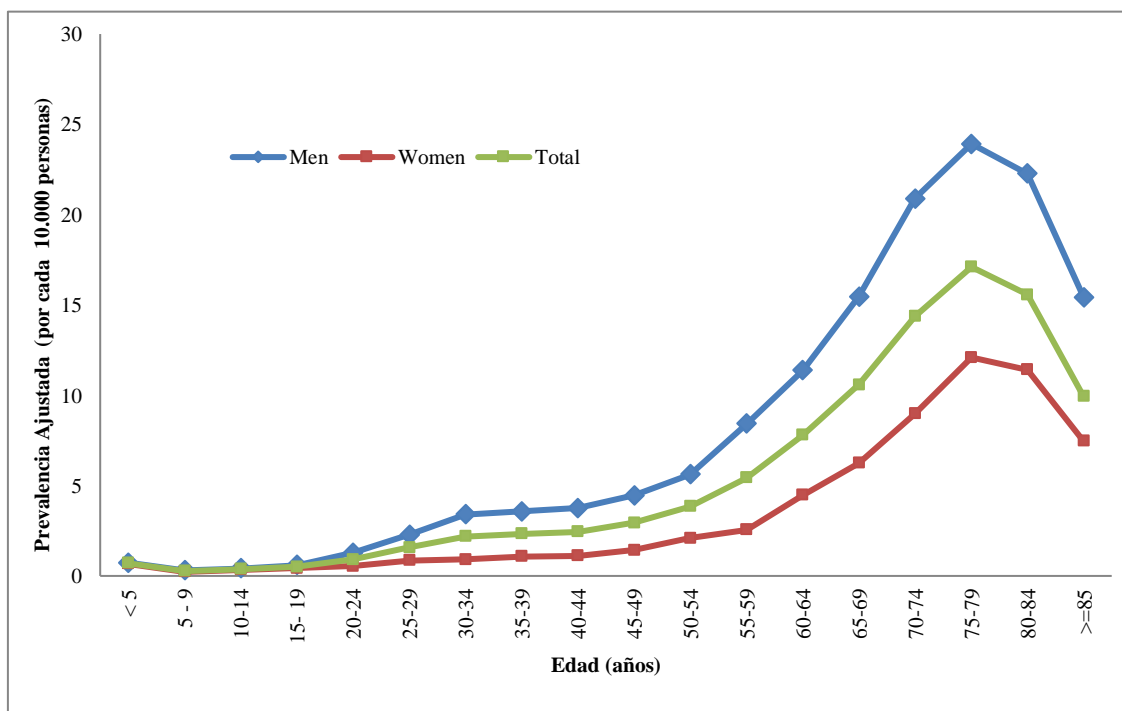


Figura 13. Prevalencia media de EI según rangos de edad y género.

6.2. Incidencia de la EI

Entre 1997 y 2014 se observó un incremento progresivo de la incidencia de la EI, siendo el año 2014 el que tuvo un mayor número de casos de endocarditis (5,56 / 10.000 habitantes) (Figura 14).

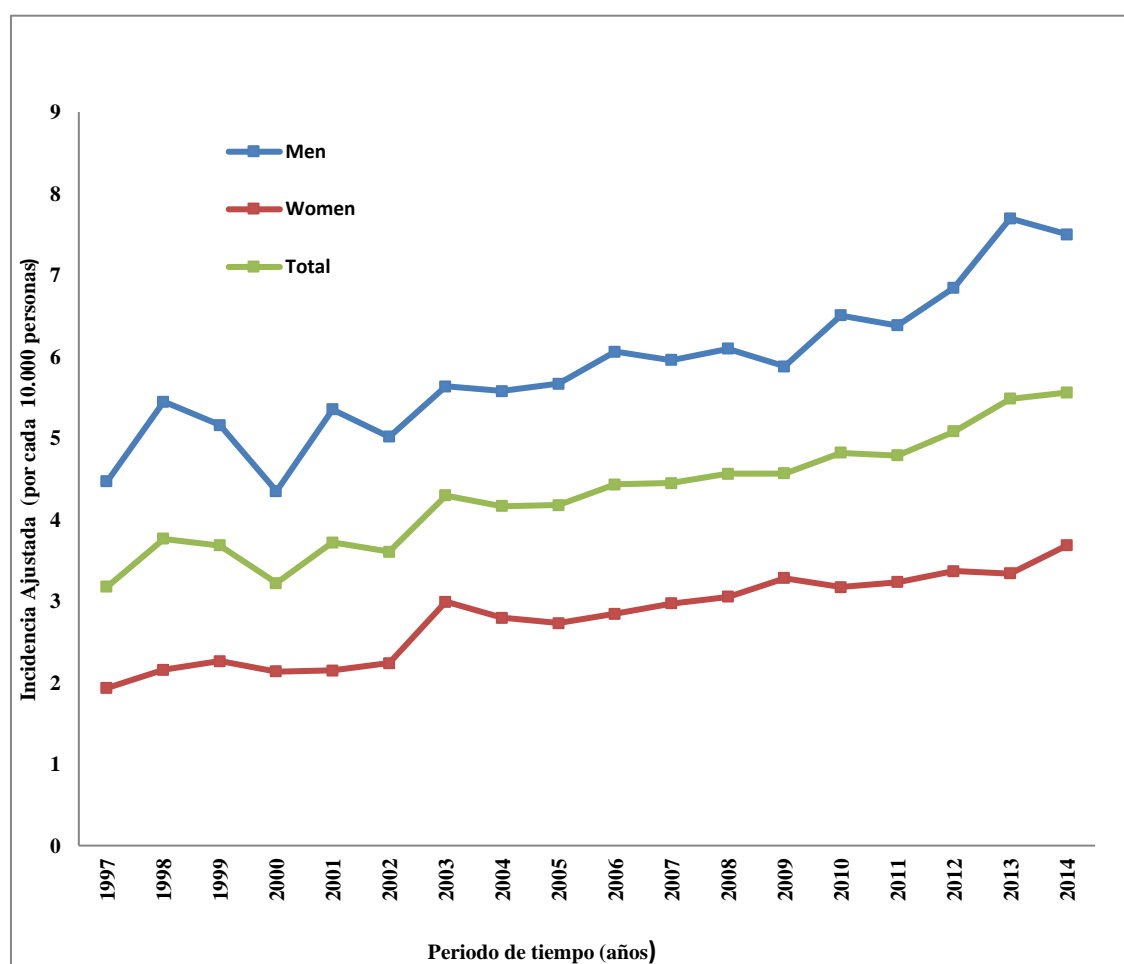


Figura 14. Incidencia media de la EI a lo largo del periodo de estudio y atendiendo al género.

6.3. Mortalidad

De los pacientes con EI se registro un mayor número de fallecimientos en aquellos con edades más avanzadas (31,7%), observándose un incremento muy marcado de la mortalidad desde el rango de edad de 25-29 años (5,4%) hasta los de más de 85 años.

La tasa de letalidad menor fue en los comprendidos entre los 10-14 años. Los pacientes de menos de 5 años también tenían tasas de letalidad más alta que otras edades más avanzadas de la infancia o adolescencia (figura 15).

La mortalidad de pacientes con diagnóstico de EI se incrementó a lo largo del periodo de estudio, siendo máxima en el año 2014 (1,16/100.000 habitantes), y mayor en el sexo masculino que femenino (Figura 16).

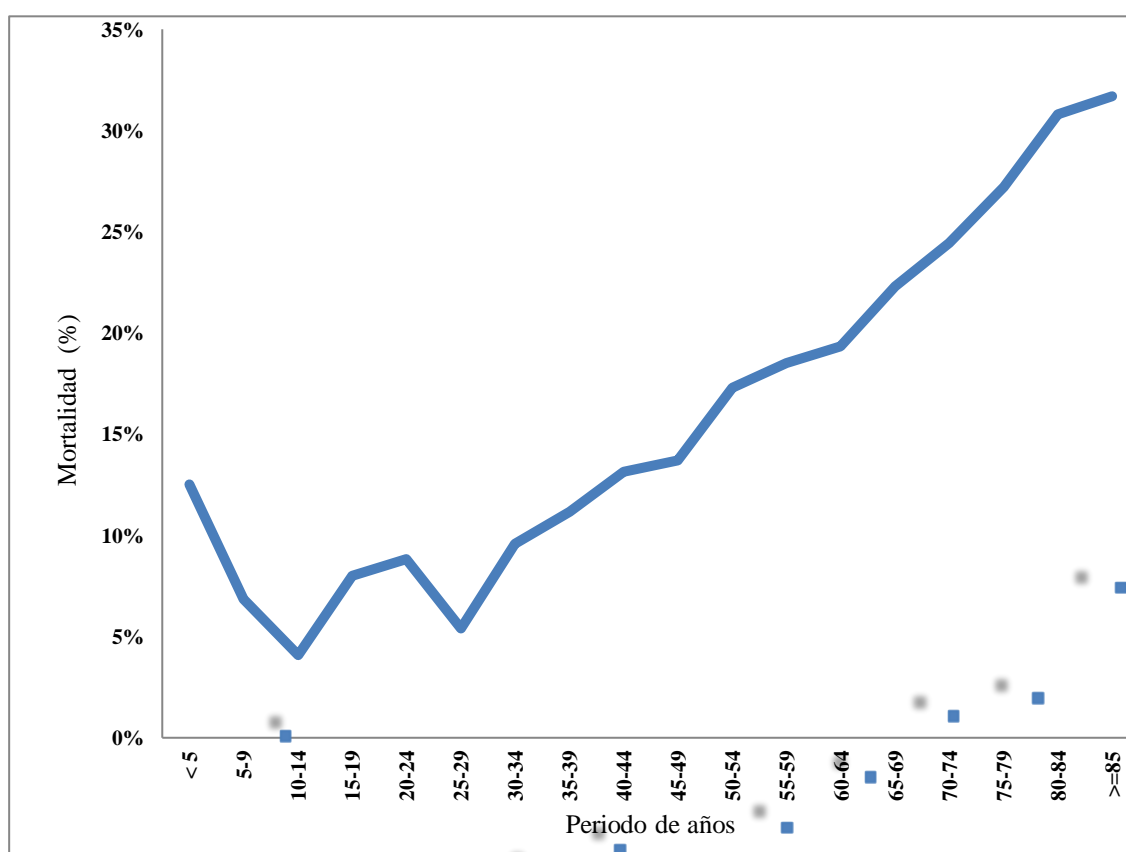


Figura 15. Tasa de letalidad atendiendo a rangos de edad.

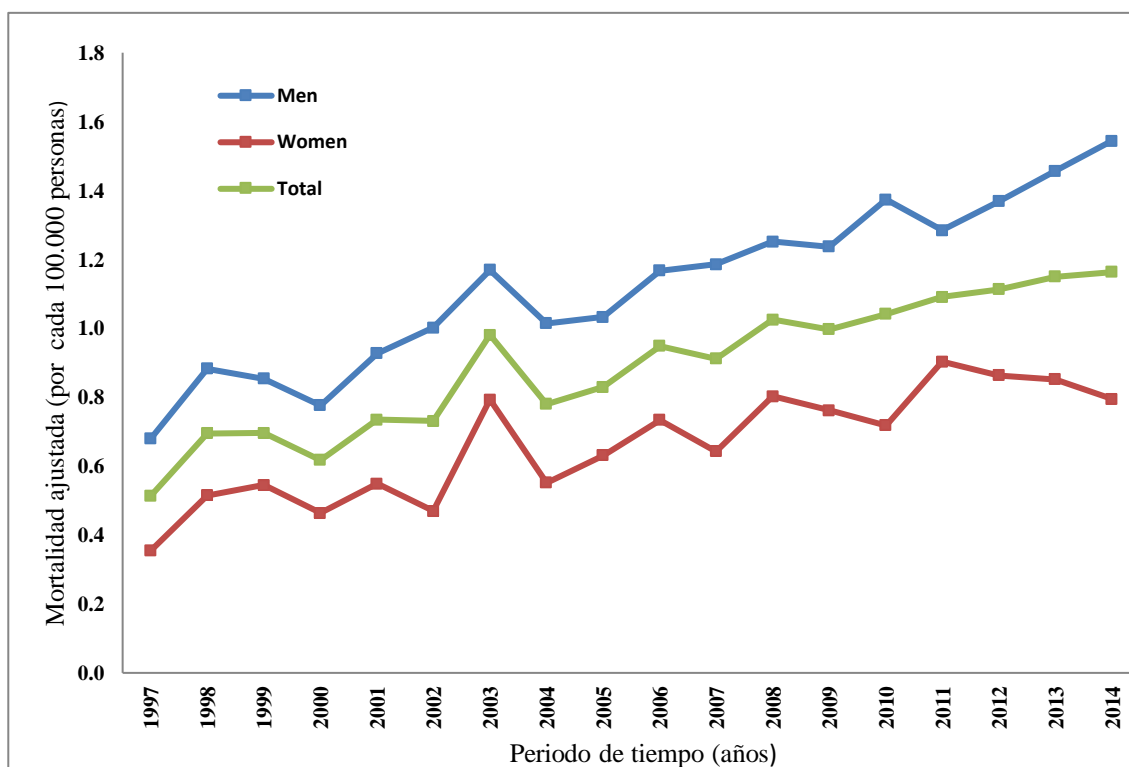


Figura 16. Mortalidad ajustada relacionada con EI por género y periodo de tiempo en España entre 1997 y 2014.

6.4. Disfunción de órganos

El porcentaje de pacientes con EI sin otras disfunciones orgánicas disminuyó ligeramente desde un 87,5% en 1997 a un 67,2% en 2014, mientras que el porcentaje de EI con afectación de uno, dos, tres o más órganos afectados incrementó sustancialmente entre 1997 y 2014, pasando de 10,5%, 1,8% y 0,2% a 25,5%, 6,1% y 1,3% respectivamente (Figura 17).

La presencia de EI sin disfunción de órganos, era más frecuente en general que con fallo de órgano, siendo las edades ≤ 30 años las que se acompañaban con más frecuencia de ausencia de fallo de órgano, para posteriormente disminuir el porcentaje a medida que aumentaba la edad del paciente (Figura 18).

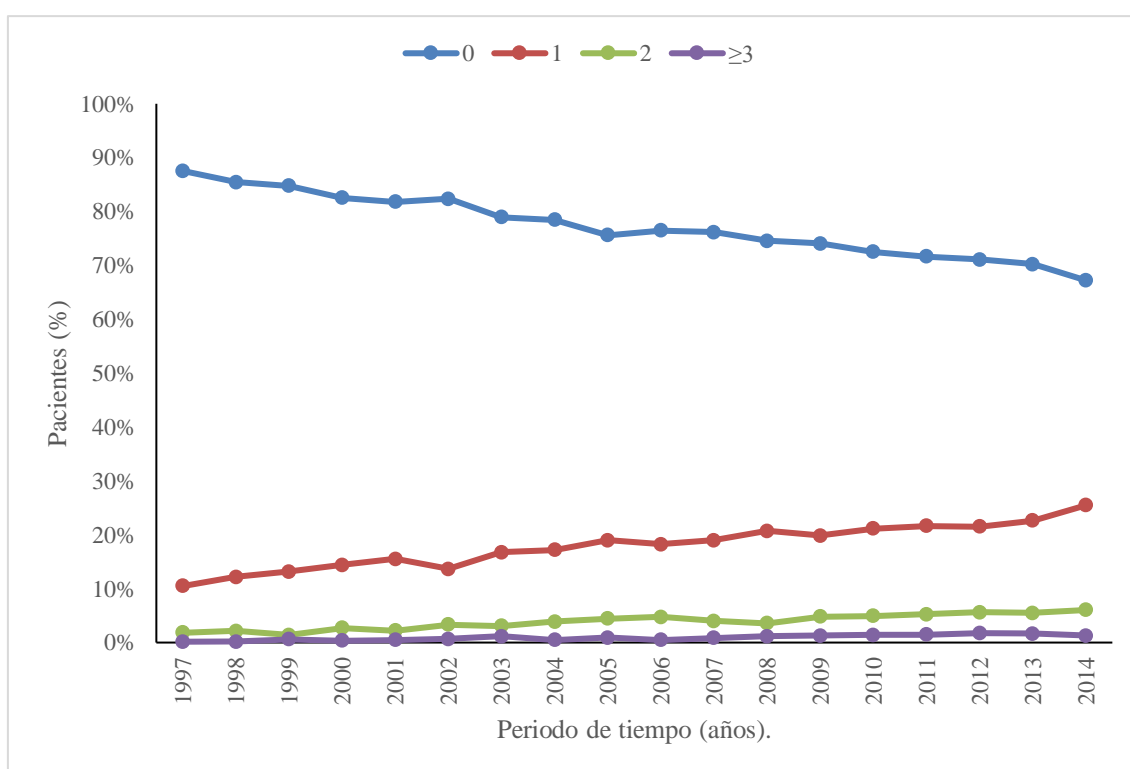


Figura 17. Porcentaje de pacientes con EI que desarrollaron fallo de órgano atendiendo al momento de alta hospitalaria.

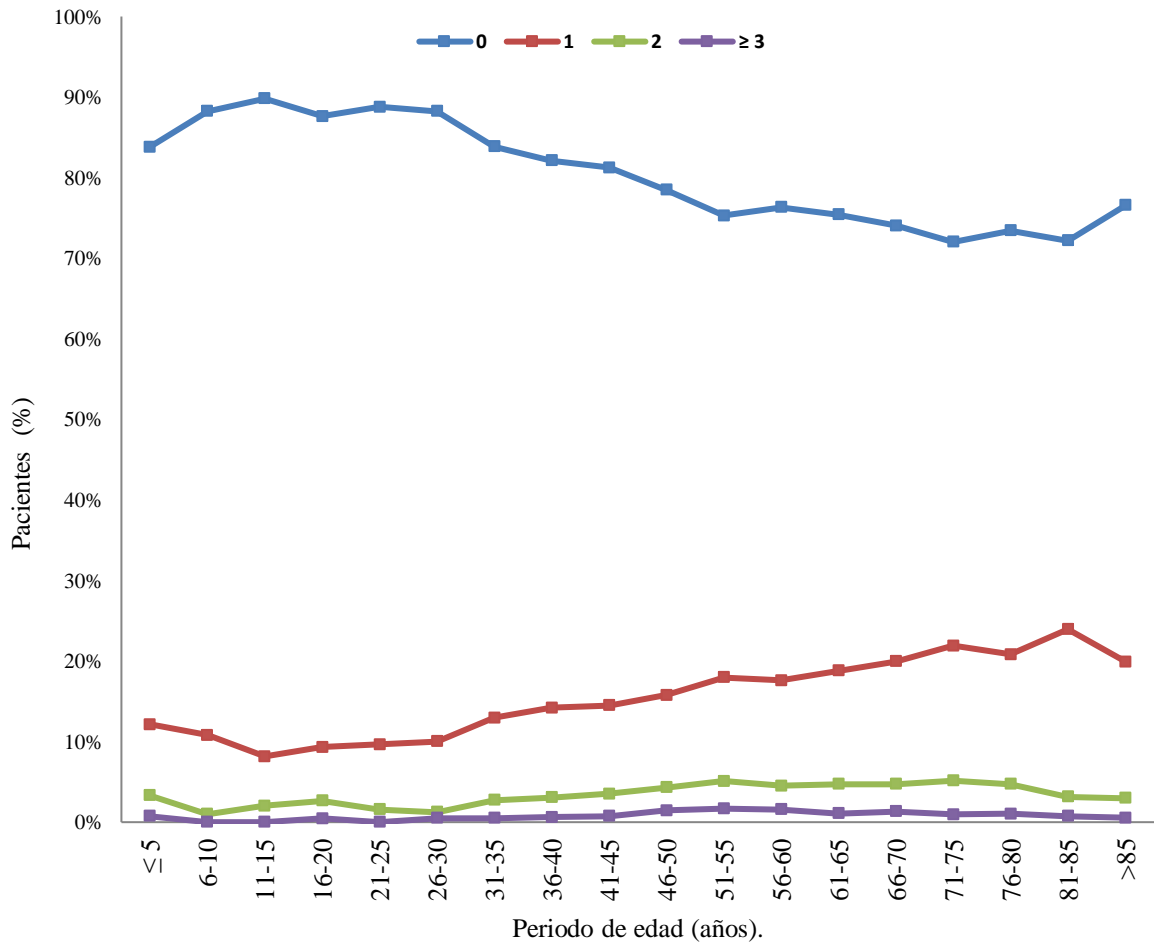


Figura 18. Porcentaje de pacientes con EI que desarrollaron fallo de órgano atendiendo a la edad.

6.5. Estancia media hospitalaria

La estancia media hospitalaria de los pacientes que sobrevivieron a la EI disminuyó ligeramente desde 29,86 días en el año 1997 a 27,16 días en el año 2014, mientras que la estancia media hospitalaria de aquellos pacientes que no sobrevivieron a la EI aumento ligeramente desde 21,98 días en el año 1997 hasta 23,27 días en el año 2014 (figura 19).

Entre los supervivientes, el grupo de edad con la mayor estancia hospitalaria fue el grupo más joven (< 5 años), con una estancia hospitalaria media de 40,06 días, la cual, disminuyó hasta 24,38 días en el grupo de edad comprendido entre 6-10 años, para ir aumentando sucesivamente en los siguientes grupos de edad, alcanzando un pico máximo de 32,79 días en el grupo de pacientes de 66-70 años. A partir de los 85 años, la estancia hospitalaria disminuyó hasta 27,61 días (figura 20).

Respecto a los pacientes que tenían EI y no sobrevivieron, el grupo de edad con la estancia media hospitalaria más larga (37,40 días) fue el grupo más joven (< 5 años), mientras que el grupo con una menor estancia media hospitalaria (11,35 días) fue el grupo comprendido entre 26-30 años de edad (figura 20).

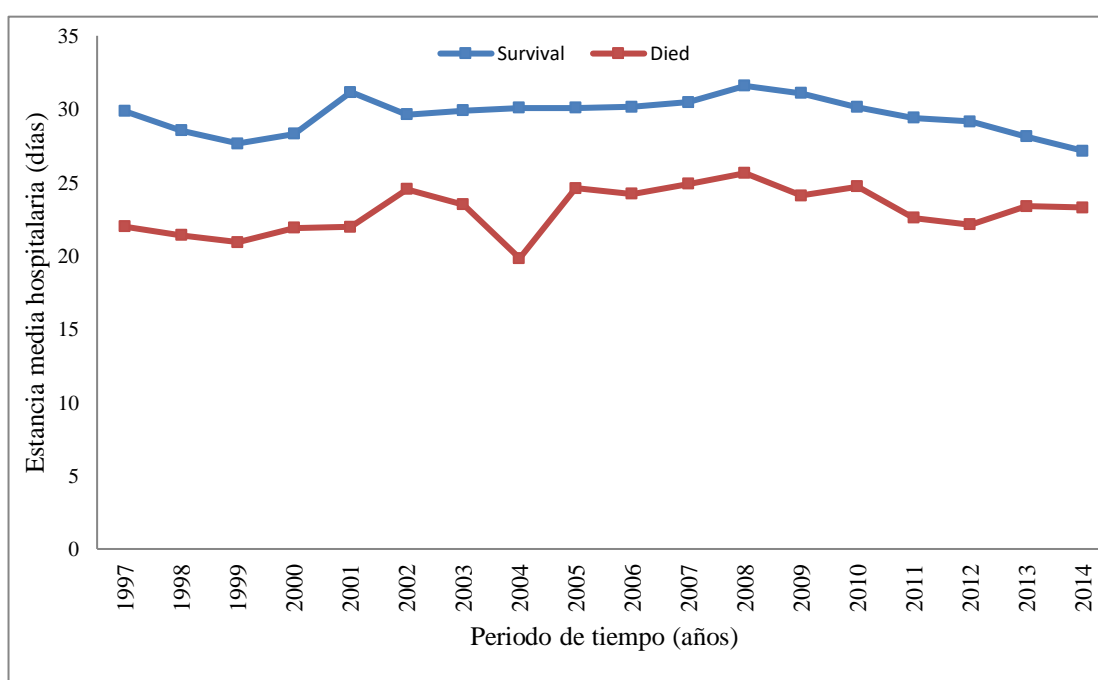


Figura 19. Estancia media de los pacientes que sobreviven y de los que mueren atendiendo al año del alta hospitalaria.

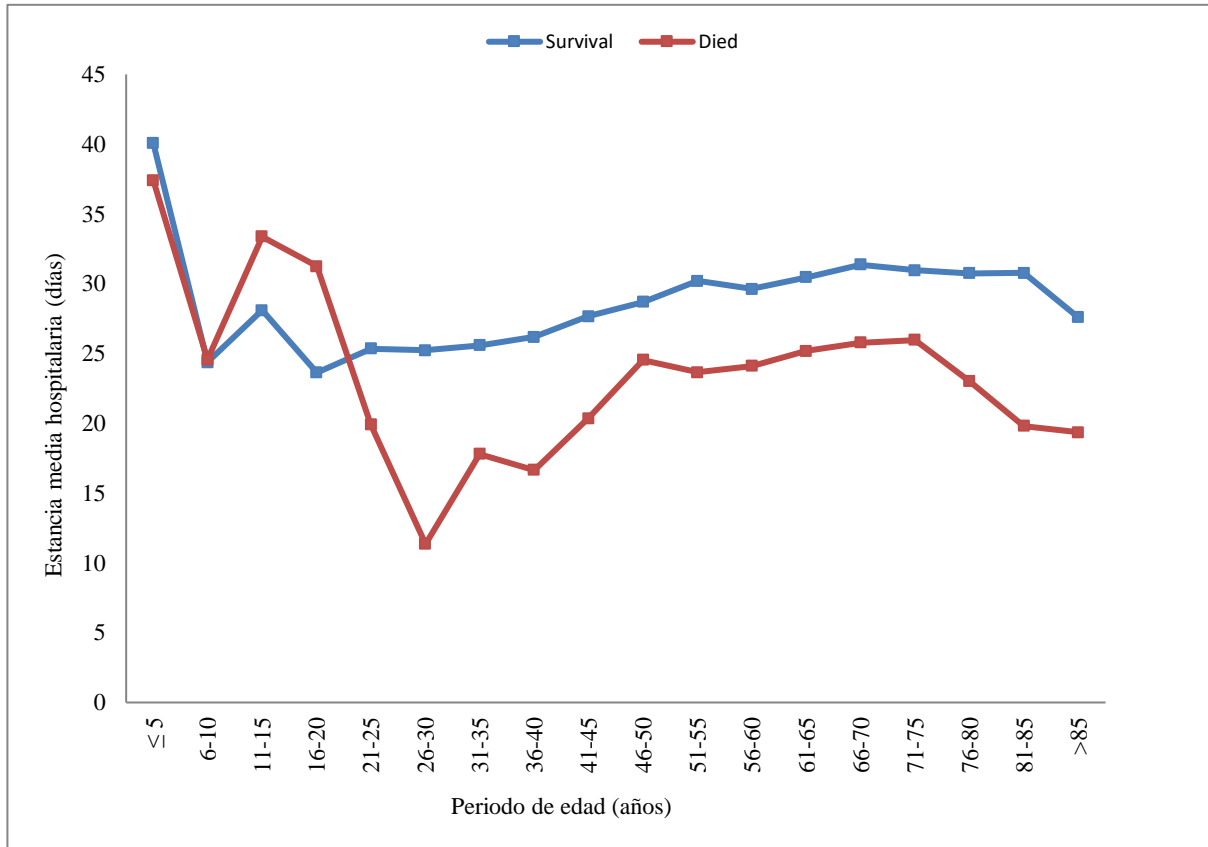


Figura 20. Estancia media de los pacientes que sobreviven y de los que mueren atendiendo a la edad.

6.6. Costes económicos

El coste económico sanitario medio de tratamiento por paciente con diagnóstico de EI se incrementó a más del doble desde el año 1997 (6.759,33 euros/paciente) al 2014 (15.097,47 euros/paciente), siendo máximo en los pacientes dados de alta en el año 2011 (16.278,48 euros/paciente). El aumento más llamativo sucedió entre los años 1997 y 2008, pero a partir de dicho momento, y hasta el año 2014, los costes económicos para la EI se mantuvieron estables (Figura 21).

El coste económico nacional total para los supervivientes de EI aumentó de 6.362,07 euros/paciente en 1997 a 13.933,55 euros por paciente en 2014, mientras que en los no supervivientes se observó un aumento desde los 8.857,20 euros/paciente en el año 1997 hasta los 19.724,99 euros por paciente en el año 2014 (figura 22).

Respecto a los supervivientes de EI, los costes económicos nacionales fueron máximos para el grupo de edad de menos de 5 años (16.429,26 euros/paciente) y mínimos para el grupo de edad de 31-35 años (9.259,77 euros/paciente), mientras que para los pacientes que no sobrevivieron a la EI, el coste económico fue máximo para el grupo de edad comprendido entre 56-60 años (20.307,13 euros/paciente) y mínimo para los mayores de 85 años (8.348,65 euros/paciente) (figura 23).

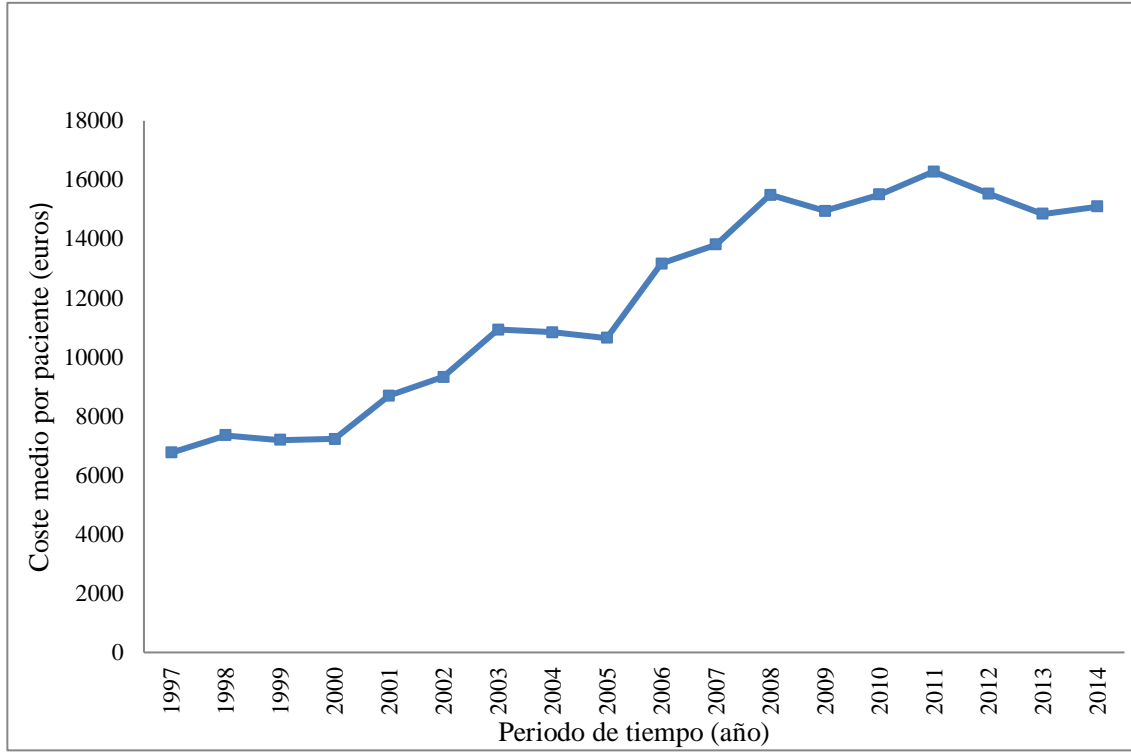


Figura 21. Coste medio por pacientes con EI a lo largo del periodo de estudio.

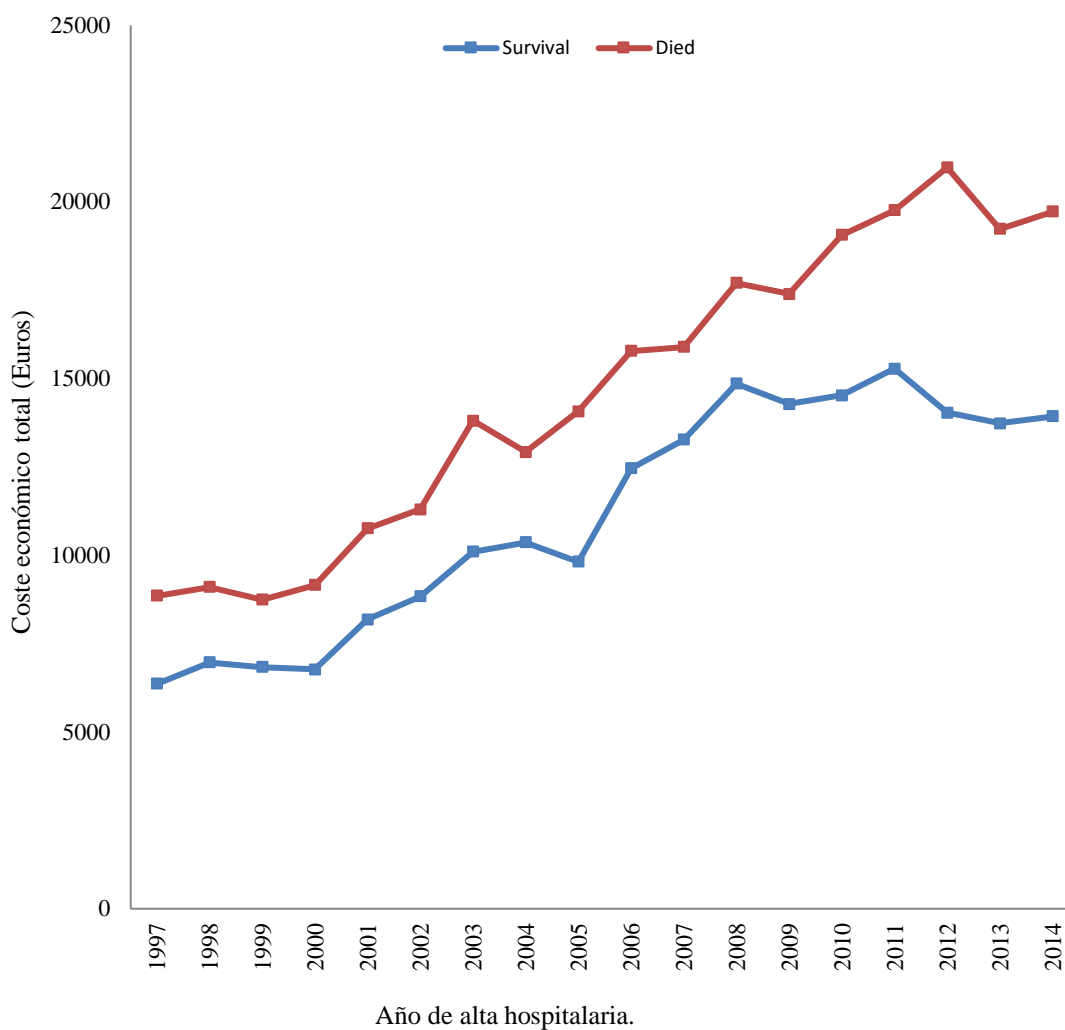


Figura 22. Coste medio por paciente de los que sobreviven y de los que mueren atendiendo al año de alta hospitalaria.

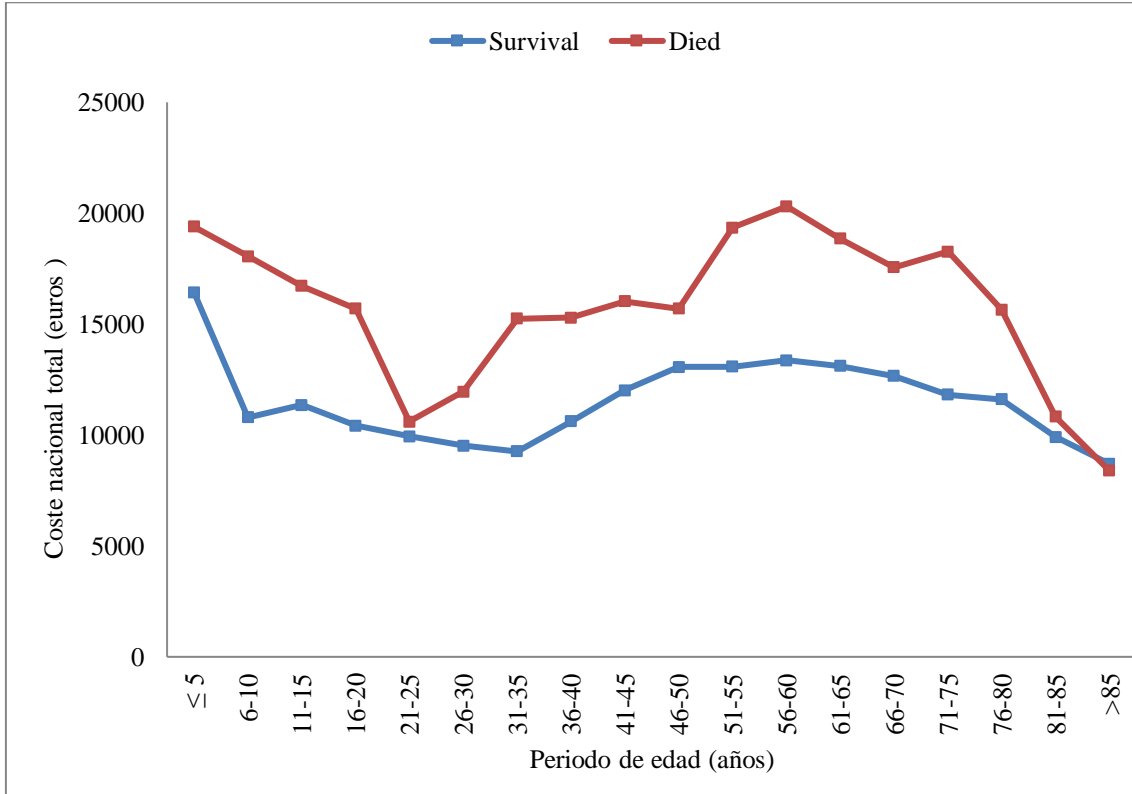


Figura 23. Coste medio por paciente atendiendo a la edad (años).

7.DISCUSIÓN

7.DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes del presente estudio epidemiológico de tipo retrospectivo diseñado con el principal objetivo de analizar las características epidemiológicas de la EI en nuestro país y su evolución a lo largo del tiempo (1997-2014), son los siguientes:

Es una enfermedad más prevalente en personas de sexo masculino y de edad comprendida entre 75 y 79 años. La comorbilidad más frecuente que presentan los pacientes es la insuficiencia cardíaca y aunque lo más común es que se acompañe de ausencia de fallo agudo de órgano, cuando éste sucede el riñón es el órgano que con más frecuencia se afecta. Su incidencia a lo largo de finales del siglo XX y comienzo del XXI ha ido en aumento, así como su tasa de mortalidad, siendo las personas de edad avanzada las que más se mueren. La estancia media se ha mantenido bastante estable a lo largo del tiempo de estudio siendo mayor ésta en los que sobreviven, sin embargo los costes económicos se han ido incrementando hasta el año 2008, para después mantenerse bastante estables, habiéndose gastado más dinero en los que fallecen respecto a los que sobreviven

7.1. Características clínicas y epidemiológicas

En el siglo XIX la EI era una enfermedad propia de gente joven, con válvulas reumáticas desestructuradas secundario a la infección por el estreptococo del grupo A (1,3,14), sin embargo desde el descubrimiento de la penicilina y la generalización de su uso, se ha convertido en una enfermedad más propia de personas de edad avanzada (98, 99, 147, 148). La edad media de nuestros pacientes era de $61,83 \pm 18,44$ años, similar a la encontrada por Bor *et al.* (60,8 años) (147), en un estudio llevado a cabo en E.E.U.U a principios del siglo XXI sobre un total de 423.938 pacientes.

Otros investigadores en sus estudios, como por ejemplo; Benn, Delahaye, Dayer y Ferraris obtuvieron una edad media de 60,7; 60; 58 y 57 años respectivamente (19, 26, 156, 160)

Respecto a las comorbilidades más frecuentes asociadas a nuestra población, destacamos la insuficiencia cardiaca, la DM y EPOC, con una incidencia del 24,92%, 17,18, y 13,95% respectivamente. Bor *et al* en los E.E.U.U (147) describió como comorbilidades asociadas las alteraciones cardiacas (25,4%), la ERC (4,4%) y el VIH (2,8%). Alkhawam *et al.* en otro estudio llevado a cabo en los E.E.U.U (149) citó como comorbilidad la ERC y la DM.

7.2. Incidencia de la EI

La EI es una enfermedad poco frecuente cuya incidencia oscila entre 1,7-16,6 casos cada 100.000 habitantes-año (19, 24, 25, 27, 28). Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos y los avances que se han llevado a cabo a lo largo del siglo XX, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la EI, no se ha logrado disminuir la incidencia en las últimas décadas.

Todos los estudios epidemiológicos realizados sobre la EI desde las últimas décadas del siglo XX hasta la actualidad, han mostrado un aumento de la incidencia de la EI en las últimas décadas, excepto los estudios realizados por Tleyjeh *et al.* (35) en Minnesota donde se describió una incidencia entre 5 y 7 casos por cada 100.000 persona-año que permaneció estable a lo largo de las tres décadas que duró el estudio entre 1970 y 2000, y el realizado por Hoen *et al.* (35, 138) en Francia, donde se observó una disminución de la incidencia de la EI, ya que se pasó de 3,1 casos por cada 100.000 persona-año en 1991 a 2,6 casos por cada 100.000 persona-año en 1999. Una posible explicación a estos datos, según sus propios autores, es la introducción de posibles sesgos, debido a la mejoras en el diagnóstico de la enfermedad con la introducción del ecocardiograma transesofágico, así como la mejora de los medios de cultivos de los diferentes microorganismos.

En nuestro estudio, realizado entre 1997 y 2014 y constituido por un total de 34.399 pacientes, se describió una incidencia media total de 3,5 casos por cada 100.000 persona-años. Durante este periodo de tiempo se observó un aumento de la incidencia que fue desde el 3,17% en el año 2007 al 5,56% en el año 2014. Bor *et al.* (147) y Federspiel *et al.* (38) sobre un total de 423.938 y 83.700 pacientes respectivamente, obtuvieron una incidencia superior a la de nuestro estudio, la cual también aumento de 9,3 a 12,7 y de

11,4 a 16,6 casos por cada 100.000 personas años respectivamente. La causa principal que justifica su mayor incidencia respecto a la nuestra, es el número tan elevado de pacientes que constituye el estudio.

Respecto a la máxima incidencia de EI ajustada por edad en nuestro estudio, destacamos que el grupo de edad comprendido entre 75-79 fue el que obtuvo la máxima incidencia de EI (17 casos por cada 100.000 persona-año), coincidiendo con los estudios de Bor *et al.* (147), donde en más de un tercio de los pacientes (36,4%), es decir, más de 140.000 pacientes, tenían una edad superior a los 70 años y el de Delahaye *et al.* (19) durante 1990-1991, donde se describió un aumento de la incidencia en pacientes mayores de 50 años, con un pico máximo entre 70 y 74 años para hombres y 75-79 años para mujeres.

El aumento de incidencia de EI en nuestro estudio, probablemente esté relacionado por un lado, con el aumento de la edad media de la población, pasando de 53,10 años durante el periodo de tiempo 1997-1999 a 66,13 años en 2010-2014, debido a que el envejecimiento está asociado a un mayor número de comorbilidades, y por otro lado, con la irrupción de la crisis económica a nivel mundial que tuvo lugar en la primera década del siglo XXI, dando lugar a la implantación de medidas austeras y recortes económicos que tuvieron lugar en el campo de la sanidad.

Sin embargo, la mayoría de estudios que muestran una incidencia inferior a la nuestra, como por ejemplo los trabajos de Dayer *et al.* (156), Van de Meer *et al.* (157), Duval *et al.* (34) o Cecchi *et al.* (159) entre otros, están constituidos por menos pacientes, exactamente por 19.804, 348, 332 y 267 pacientes respectivamente, lo cual podría justificar su menor incidencia sobre EI respecto a nuestro trabajo. Especial interés, tiene el estudio llevado a cabo en Reino Unido por Dayer *et al.* entre los años 2000 y 2013 (156), sobre un total de 19.804 pacientes diagnosticados de EI, donde se observó un aumento de la incidencia de 2,1 a 3,4 casos por cada 100.000 personas-año desde el año 2000 al 2013 respectivamente, coincidiendo con la restricción de la profilaxis antibiótica establecida en 2008 por la NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

En definitiva, podemos afirmar que la incidencia obtenida en nuestro estudio, está comprendida entre las incidencias de EI reflejadas en las diferentes partes del mundo, la cuál va desde 1,7 casos por cada 100 000 personas-año en el estudio realizado por Muñoz *et al.* (36) hasta 16,6 casos por cada 100 000 personas-año en el estudio realizado por Federspiel *et al.* (38).

7.3. Sexo

La proporción de 2,03:1 a favor de los hombres obtenida en nuestro estudio, sigue la misma tendencia que la descrita en la literatura, por lo que se podría afirmar que la EI es más frecuente en hombres que en mujeres. La explicación a este hecho, puede deberse, a que la mayoría de las enfermedades cardiovasculares e infecciosas presentan diferencias relevantes tanto en el perfil clínico como en el pronóstico, y por regla general, se manifiestan más tardíamente en la mujer (162). Además, los factores hormonales podrían proteger a las mujeres del daño endotelial que se produce en la EI (163).

En los E.E.U.U Bor *et al.* (147) realizaron un estudio con 423.938 pacientes con EI, de los cuales el 57,7% (244.612) fueron hombres, y el 42,3% mujeres (179.326). Erichsen *et al.* (39) en su estudio sobre 5.485 pacientes también obtuvieron una mayor incidencia para hombres que para mujeres, 65% (3.566) frente a 35% (1.920). Benn *et al.* (26), siguiendo la misma línea, mostraron un cociente de 1,4 a favor de los hombres, al igual que Fonager *et al.* (148), que sobre un total de 3.351 pacientes encontraron mayor incidencia en los hombres que en las mujeres (57% Vs 43%). En Italia, Fedeli *et al.* (40) describió un cociente de 1.7:1, al igual que Ferraris *et al.* (160), que en su estudio de 189 pacientes, el 63% eran hombres, y el resto mujeres. Van de Meer, Muñoz y Duval *et al.* obtuvieron también mayor incidencia para hombres que para mujeres en sus respectivos estudios (136, 157). En China, Huimin Xu *et al.* (150), sobre un total de 183 pacientes diagnosticados de EI, el 66,1% fueron hombres, y el 33,9% mujeres. Por último, Sevilla *et al.* realizó un estudio en España entre 1996 y 2007, obteniendo una proporción de 1,7:1, en un total de 621 pacientes, donde 395 fueron varones (64%) y 226 mujeres (36%) (161).

El único estudio que no muestra una diferencia respecto a la incidencia sobre el sexo es el realizado por Alkhawam *et al.* (149) sobre un total de 209 pacientes, en el cual se obtuvo un coeficiente de 1:1 para hombres y para mujeres.

7.4. Mortalidad

Los dos pilares fundamentales que han permitido disminuir la mortalidad, han sido la antibioterapia y la cirugía cardíaca. Sin embargo, ésta ha permanecido estable desde las últimas décadas del siglo XX hasta la actualidad, con unas cifras entorno al 25% (16). Concretamente en España, hemos observado que a pesar de los avances terapéuticos, así como las mejoras en las prácticas clínicas, en las últimas décadas también se ha producido un incremento de la mortalidad, que probablemente esté relacionada con el aumento de la longevidad en la población, asociado a un mayor número de comorbilidades, así como a un mayor número de resistencias al tratamiento antibiótico debido a microorganismos más agresivos, incremento de los procedimientos invasivos tanto diagnósticos como terapéuticos, consumo de drogas por vía parenteral, hemodiálisis, infecciones o una pobre higiene buco-dentaria.

Por tanto, la EI sigue siendo una enfermedad extremadamente grave, y así lo reflejan sus cifras de mortalidad, las cuales oscilan desde un 9,6% hasta el 54% según la literatura (19, 24, 27, 28, 168).

La mortalidad total de nuestro trabajo fue del 20,74%, mientras que la mortalidad ajustada por paciente (muertes por cada 100.000 personas) se incrementó desde un 0,51% en el año 1997 hasta un 1,26% en el año 2014. Manford *et al.*, Sandre *et al.* y Benn *et al.* en sus respectivos trabajos obtuvieron una mortalidad ligeramente superior a la nuestra, concretamente del 24%, 24% y 35,5% respectivamente. Esto puede justificarse por varios motivos, entre los que destacamos: la existencia de una población más envejecida con un aumento de sus comorbilidades, una inadecuada prevención o un coste económico por paciente menor. Karth *et al.* (168) en un estudio constituido por 209 casos obtuvieron un 54% de mortalidad, cifra muy superior a la del resto, pero la cual no se puede comparar porque solamente se incluyeron aquellos pacientes que sufrían EI muy grave.

Bor *et al.* (147) en los E.E.U.U, sobre un total de 423.938 pacientes obtuvo una de las mortalidades más bajas, concretamente del 14,5%. No sabemos cuál es la causa principal de esta diferencia, aunque sí sabemos que en este estudio se destinaron 45.542 dólares por paciente en el año 1998, y 122.204 dólares en el año 2009, mientras que en el nuestro se destinaron 6.759,33 euros por paciente en el año 1997 y 15.097,47 euros por paciente en el año 2014, por lo que podría ser una de las principales razones.

7.5. Estancia media hospitalaria

La hospitalización de los pacientes supone un aumento de los costes económicos así como un cuidado familiar, el cual no es posible en algunas ocasiones. De este modo, es importante saber cual es la estancia media hospitalaria de la EI en nuestro país, para poder proporcionar una orientación en el desarrollo de algoritmos de tratamiento diseñados con el fin de disminuir esta estancia, sin comprometer los resultados de salud y calidad de vida de la población.

La duración media de la estancia hospitalaria de nuestro estudio disminuyó ligeramente desde 28,45 días en el año 1997 hasta 26,17 días en el año 2014. En el resto de la literatura, la estancia hospitalaria media obtenida es inferior a la nuestra. Benn *et al.* (26) obtuvo una estancia media de 26 días, Fedeli *et al.* de 23 días (40), Pigretti *et al.* 20 días (171), Gupta *et al.* 10 días (172) y Cedars *et al.* (173) de 13,6 días.

Es difícil saber cual es la causa principal de esta diferencia respecto a la estancia media, pero una posible explicación podría ser el dinero invertido por paciente, ya que por ejemplo en el estudio de Bor *et al.* (147) se destinaron 45.542 dólares por paciente en el año 1998, y 122.204 dólares en el año 2009, obteniéndose una estancia media de 15,3 días, al igual que en el estudio de Rudasill *et al.* (174) donde se destinaron 39.107 dólares por paciente obteniéndose una estancia media de 14,4 días. En ambos trabajos se obtuvo una estancia media muy inferior a la obtenida en el nuestro, en el cual se destinó 6.759,33 euros por paciente en el año 1997 y 15.097,47 euros por paciente en el año 2014. Otra causa que podría explicar una menor estancia hospitalaria sería una mejora a nivel diagnóstico y terapéutico en aquellos lugares donde se haya obtenido una estancia media inferior.

7.6. Coste económico

Entre los años 2007 y 2008, la mayoría de los países desarrollados se vieron envueltos en una gran crisis financiera, la cual tuvo grandes efectos deletéreos para la población (41, 42). A raíz de esta situación, la mayoría de los países se vieron obligados a implantar políticas de austeridad en el campo sanitario, afectando al avance en la detección, diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades. Surgieron así numerosas preguntas e interrogantes como ¿qué hacer?, ¿qué proteger?, ¿a qué renunciar?, ¿qué población se verá más perjudicada?, ¿qué efectos negativos sobre la salud tendrán lugar?, etc.

Por desgracia, no existen leyes universales para combatir este tipo de crisis, ya que dependen de diferentes factores, así como del momento histórico, las características del país, y sobre todo de las políticas sociales desarrolladas por los gobiernos para superar la situación. Por tanto, ante una crisis financiera, el reto no es sólo salir indemne de ella, sino conseguir que los daños colaterales siempre sean los mínimos posibles, así como aprender de los errores cometidos, para evitarlos en un futuro.

Es un hecho evidente que las crisis económicas y financieras que tienen lugar en el mundo de forma cíclica, afectan gravemente a los sistemas sanitarios y a la sociedad a la que asisten. Algunos de las crisis más importantes a lo largo de la historia han sido: la crisis americana de la “gran depresión” en 1929, las crisis del “petróleo” en los años 1973 y 1979 respectivamente, el famoso “lunes negro” en los E.E.U.U en el año 1987, la crisis económica en México de 1996, la crisis de los “dragones” en Asia en 1997, y por último y la más cercana, la crisis de la “gran recesión” en el año 2007.

Concretamente en España, la crisis comenzó en el año 2008 y se manifestó con caídas continuadas del producto interior bruto, pérdidas de ingresos públicos, agravamiento del desempleo y otros problemas estructurales. Sin embargo, según el Sistema de Cuentas de Salud, el gasto sanitario público no se vio afectado inmediatamente tras la llegada de la crisis. De hecho, siguió creciendo entre los años 2007 y 2010 desde 64.216 a 75.118 millones de euros. Llegado ese momento, los ajustes presupuestarios le hicieron caer hasta los 66.799 millones de euros en el año 2014. En España, el coste económico medio por paciente se vio incrementado desde 6.759,33 euros en el año 1997

hasta 15.097,47 euros en el año 2014. Sunder *et al.* (37) obtuvo un coste muy similar al de nuestro estudio, concretamente de 17.735 euros por paciente.

Sin embargo, en E.E.U.U. una de las principales potencias económicas del mundo, se invirtió mucho más dinero por paciente. De esta manera Bor *et al.* (147), notificó un gasto económico por paciente de 122.204 dólares en el año 2009, mientras que el gasto económico descrito por Rudasill *et al.* (174) en su estudio fue de 39.107 euros por paciente.

7.7. Limitaciones

Quizás la mayor limitación del presente estudio sea que se basó en datos obtenidos de una base de datos administrativa. Está claro que las bases de datos administrativas tienen una serie de limitaciones debido al tipo de codificación y la cantidad de información almacenada y sólo deben usarse para un análisis descriptivo puro. No se deben inferir extrapolaciones clínicas de esas bases de datos administrativas.

Otra limitación importante de este estudio en términos de cálculo de incidencia son los posibles errores en la transcripción del diagnóstico de EI al código CIE-9 correspondiente.

Una limitación de este trabajo es la incapacidad para describir las características de la EI, desde el punto de vista del agente etiológico infeccioso, y del tratamiento utilizado, ya que son datos que no se recogen en el CMBD.

7.8. Aplicación de los resultados y futuros estudios

Tener datos fiables sobre las características demográficas y clínicas de la EI en España, así como de su incidencia, mortalidad, y costes sanitarios que conlleva, es un aspecto clave para la mejora continua en sanidad. Conocer estos datos es importante para poder establecer una adecuada estrategia sanitaria fundamentalmente desde el punto de vista de la prevención de la enfermedad (elaboración de guías y otras estrategias de promoción de la salud) y también de la distribución de recursos económicos dentro de un país y de un hospital.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

- La EI es una enfermedad que tiene una mayor prevalencia en el sexo masculino que en el femenino y en personas de edad comprendida entre 75 y 79 años. La insuficiencia cardiaca es la comorbilidad más frecuente de los que la padecen, seguida de la enfermedad pulmonar crónica y la DM. Durante el ingreso de los pacientes con EI lo habitual es que no suceda el fallo agudo de órgano siendo el riñón el órgano que con más frecuencia se afecta.
- A pesar de todos los esfuerzos y los avances que se han llevado a cabo a lo largo del siglo XX, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la EI, no se ha logrado disminuir la incidencia en las últimas décadas. En nuestro trabajo, entre 1997 y 2014 se observó un incremento progresivo de la incidencia de la EI, siendo el año 2014 el que tuvo un mayor número de casos de endocarditis.
- En nuestro trabajo hemos observado que a pesar de los avances terapéuticos, así como las mejoras en las prácticas clínicas, se ha producido un incremento de la mortalidad a lo largo del periodo de estudio, siendo máxima en el año 2014, siendo los pacientes de edades avanzada los que más fallecían (31,7%). Este aumento de mortalidad probablemente esté relacionado con el aumento de la longevidad en la población, asociado a un mayor número de comorbilidades.
- Respecto a la estancia media hospitalaria de los pacientes que sobrevivieron a la EI observamos una ligera disminución a lo largo del estudio, al contrario de lo que sucedió en aquellos pacientes que no sobrevivieron a la EI, donde se produjo un ligero aumento de dicha estancia. En ambos grupos, los pacientes más jóvenes (< 5 años), fueron los que más días permanecieron ingresados en el hospital.

- El coste económico sanitario medio de tratamiento por paciente con diagnóstico de EI se incrementó a más del doble desde el año 1997 al 2014, siendo máximo en los pacientes dados de alta en el año 2011. El aumento más llamativo sucedió entre los años 1997 y 2008, pero a partir de dicho momento, y hasta el año 2014, los costes económicos para la EI se mantuvieron estables. Para supervivientes los costes económicos fueron máximos para el grupo de edad de menos de 5 años, mientras que para los pacientes que no sobrevivieron a la EI, el coste económico fue máximo para el grupo de edad comprendido entre 56-60 años.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFIA

1. 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(15):1435-86.
2. Millar BC, Moore JE. Emerging Issues in Infective Endocarditis. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(6):1110-6.
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(3):325-44.
4. Garófalo. DF. Historia de la Cardiología de Rosario. Butteri. JCC-MC, editor. Federación Argentina de Cardiología.: Juan Carlos Caride - Maria Cristina Butteri.; 2004. 248 p.
5. Botella de Maglia J. Etimología del corazón. *Revista Española de Cardiología*. 2004;57(04):327-30.
6. Córdoba. CRMBdIRAd. Inicio y desarrollo histórico de la cirugía del corazón1992. 320 p.
7. Fernández Dueñas Á. Antropología del corazón (I). El corazón a través de la historia de la medicina. *Real academia de Córdoba de ciencias, bellas letras y nobles artes* 154, 305-319 (2008); 2008.
8. Hernán Baeza R. El mito del corazón. *Revista Española de Cardiología*. 2001;54(03):368-72.
9. W. F. Jean Francois Fernel. *Clinic Cardiol*1997. p. 1037-8.
10. Contrepois A. Notes on the early history of infective endocarditis and the development of an experimental model. *Clin Infect Dis*. 1995;20(2):461-6.
11. MAJOR RHNOTHOE*BotHoM*, vol. 17, no. 4, 1945, pp. 351–359.
12. R WA. DURACK DT. *Hurst´s Ther Heart*, 9ed. Mc Graw Hill, New York1998. p. 2205-39.
13. A. W. The death of Mozart. *J R Soc Med*1996. p. 59.

14. Tamayo E, Gualis J, Florez 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(6):1522-7.
15. Fernandez-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(9):728-33.
16. 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(12):e82665.
17. Bustamante J, Tamayo E, Florez S, Telleria JJ, Bustamante E, Lopez J, et al. [Toll-like receptor 2 R753Q polymorphisms are associated with an increased risk of infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):1056-9.
18. 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(5):571-5.
19. 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(3):394-401.
20. Thuny F, Avierinos JF, Habib G. Changing patterns in epidemiological profiles and prevention strategies in infective endocarditis: from teeth to healthcare-related infection. *Eur Heart J*. 31. England2010. p. 1826-7.
21. Shinebourne EA, Cripps CM, Hayward GW, Shooter RA. Bacterial endocarditis 1956-1965: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *Br Heart J*. 1969;31(5):536-42.
22. Malquarti V, Saradarian W, Etienne J, Milon H, Delahaye JP. Prognosis of native valve infective endocarditis: a review of 253 cases. *Eur Heart J*. 1984;5 Suppl C:11-20.
23. Lowes JA, Hamer J, Williams G, Houang E, Tabaqchali S, Shaw EJ, et al. 10 Years of infective endocarditis at St. Bartholomew's Hospital: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *Lancet*. 1980;1(8160):133-6.
24. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, 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(5):463-73.

25. Benito N, Miro JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Rio A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):586-94.
26. Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Intern Med.* 1997;242(1):15-22.
27. Fowler VG, Jr., Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *Jama.* 2005;293(24):3012-21.
28. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med.* 2002;162(1):90-4.
29. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005;111(23):e394-434.
30. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Revista Española de Cardiología.* 2013;66(09):728-33.
31. 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. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2017;7(1):27-35.
32. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol.* 2011;36(5):175-222.
33. 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(2):317-22.
34. 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(22):1968-76.

35. 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(24):3022-8.
36. 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*. 2015;94(43):e1816.
37. 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(2):80-7.
38. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG, Jr. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch Intern Med*. 172. United States 2012. p. 363-5.
39. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011. *Eur J Intern Med*. 2016;35:95-9.
40. 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.
41. 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.
42. Peiro S, Meneu R. [Economic crisis and healthcare system epicrisis]. *Aten Primaria*. 43. Spain 2011. p. 115-6.
43. Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Lessons from the International Collaboration on Endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21(2):147-58.
44. Ferreiros E, Nacinovich F, Casabe JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. The Endocarditis Infecciosa en la Republica Argentina-2 (EIRA-2) Study. *Am Heart J*. 2006;151(2):545-52.
45. Leblebicioglu H, Yilmaz H, Tasova Y, Alp E, Saba R, Caylan R, et al. Characteristics and analysis of risk factors for mortality in infective endocarditis. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(1):25-31.

46. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28(2):196-203.
47. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90(6):611-3.
48. 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;51(2):131-40.
49. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):507-14.
50. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG, Jr., Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. Prognostic factors in 61 cases of Staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1323-7.
51. Chu VH, Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miro JM, et al. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1527-30.
52. Anguera I, Del Rio A, Miro JM, Matinez-Lacasa X, Marco F, Guma JR, et al. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart*. 2005;91(2):e10.
53. Tripodi MF, Adinolfi LE, Ragone E, Durante Mangoni E, Fortunato R, Iarussi D, et al. Streptococcus bovis endocarditis and its association with chronic liver disease: an underestimated risk factor. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1394-400.
54. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suty C, Duchene F, Olaison L, et al. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):12-6.

55. McDonald JR, Olaison L, 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;118(7):759-66.
56. Benjamin DK, Jr., Miro JM, Hoen B, Steinbach WJ, Fowler VG, Jr., Olaison L, et al. Candida endocarditis: contemporary cases from the International Collaboration of Infectious Endocarditis Merged Database (ICE-mD). *Scand J Infect Dis.* 2004;36(6-7):453-5.
57. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis: A review. *JAMA.* 2018;320(1):72-83.
58. Kerrigan SW, McDonnell C. Dysregulation of the endothelium following *Staphylococcus aureus* infection. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(4):715-9.
59. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernandez MA. Infective endocarditis--a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(5):298-307.
60. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50(4):274-81.
61. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1996;335(6):407-16.
62. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2369-413.
63. Ben Ismail M, Hannachi N, Abid F, Kaabar Z, Rougé JF. Prosthetic valve endocarditis. A survey. *British Heart Journal.* 1987;58(1):72-7.
64. Vlessis AA, Khaki A, Grunkemeier GL, Li HH, Starr A. Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: a review. *J Heart Valve Dis.* 1997;6(5):443-65.

65. Tornos P, Sanz E, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Planes AM, Soler-Soler J. Late prosthetic valve endocarditis. Immediate and long-term prognosis. *Chest*. 1992;101(1):37-41.
66. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM, 3rd. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(5):1388-92.
67. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):381-6.
68. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;92(4):776-83.
69. Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1984;69(2):223-32.
70. Mela T, McGovern BA, Garan H, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Ruskin J, et al. Long-term infection rates associated with the pectoral versus abdominal approach to cardioverter- defibrillator implants. *Am J Cardiol*. 2001;88(7):750-3.
71. Zhan C, Baine WB, Sedrakyan A, Steiner C. Cardiac Device Implantation in the United States from 1997 through 2004: A Population-based Analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23(Suppl 1):13-9.
72. 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;121(3):458-77.
73. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(9):674-9.
74. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):1001-6.
75. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):669-75.

76. Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J*. 2013;34(3):229-36.
77. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1851-9.
78. Arnett EN, Roberts WC. Pathology of active infective endocarditis: a necropsy analysis of 192 patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;30(6):327-35.
79. Castonguay MC, Burner KD, Edwards WD, Baddour LM, Maleszewski JJ. Surgical pathology of native valve endocarditis in 310 specimens from 287 patients (1985-2004). *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(1):19-27.
80. Fernandez Guerrero ML, Alvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(3):152-64.
81. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, MacCulloch D, Lambie N, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):697-704.
82. Schoen FJ, Hobson CE. Anatomic analysis of removed prosthetic heart valves: causes of failure of 33 mechanical valves and 58 bioprostheses, 1980 to 1983. *Hum Pathol*. 1985;16(6):549-59.
83. Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, Peña L, Santisteban M, Puentes M, et al. Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(07):594-8.
84. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(16):1495-504.
85. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):406-9.
86. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915-57.

87. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr.* 2011;170(9):1111-27.
88. Selton-Suty C, Celard 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;54(9):1230-9.
89. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron.* 2002;91(2):203-9.
90. Lomas JM, Martinez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Galvez J, Ruiz J, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(11):1683-90.
91. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, Fernández C, Sarriá C, López J, et al. Endocarditis infecciosa en pacientes octogenarios. *Revista Española de Cardiología.* 2011;64(04):329-33.
92. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarria C, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010;121(7):892-7.
93. Castillo Domínguez JC, Anguita Sánchez MP, Ramírez Moreno A, Siles Rubio JR, Mesa Rubio D, Muñoz Carvajal I, et al. Características clínicas y pronósticas de la endocarditis infecciosa en el anciano. *Revista Española de Cardiología.* 2000;53(11):1437-42.
94. Ramirez-Duque N, Garcia-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(2):131-8.
95. Galvez-Acebal J, Rodriguez-Bano J, Martinez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 2010;10:17.
96. Pérez de Isla L, Zamorano JL, Almería C, Rodrigo JL, Piedra I, Aubele A, et al. Endocarditis infecciosa en pacientes con hepatopatía crónica: valoración clínica y pronóstica. *Revista Española de Cardiología.* 2003;56(08):794-800.
97. Fernandez Guerrero ML, Gonzalez Lopez J, Gorgolas 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(10):1271-5.

98. López-Dupla M, Hernández S, Olona M, Mercé J, Lorenzo A, Tapiol J, 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. *Revista Española de Cardiología*. 2006;59(11):1131-9.
99. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(01):69-.
100. Farrior JB, Silverman ME. A consideration of the differences between a Janeway's lesion and an Osler's node in infectious endocarditis. *Chest*. 1976;70(2):239-43.
101. Long B, Koyfman A. Infectious endocarditis: An update for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2018;36(9):1686-92.
102. Chong Y, Han SJ, Rhee YJ, Kang SK, Yu JH, Na MH. Classic Peripheral Signs of Subacute Bacterial Endocarditis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;49(5):408-12.
103. Fareedy SB, Rajagopalan P, Schmidt EC. Janeway lesions: a valuable clinical sign in patients with infective endocarditis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(2):30660.
104. Flores Umanzor EJ, Caldentey Adrover G, San Antonio R, Vannini L. [Janeway lesions, Osler nodes and splinter hemorrhages]. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(2):e11.
105. Prutkin JM. Letter by Prutkin regarding article, "Janeway lesions: an old sign revisited". *Circulation*. 128. United States 2013. p. e118.
106. Sethi K, Buckley J, de Wolff J. Splinter haemorrhages, Osler's nodes, Janeway lesions and Roth spots: the peripheral stigmata of endocarditis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2013;74 Suppl 9:C139-42.
107. Mahroo OA, Graham EM. Images in clinical medicine. Roth spots in infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):e38.
108. Ceglowska K, Nowomiejska K, Kiszka A, Koss MJ, Maciejewski R, Rejdak R. Bilateral Macular Roth Spots as a Manifestation of Subacute Endocarditis. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2015;2015:493947.
109. Giovinazzo J, Mrejen S, Freund KB. Spectral-domain optical coherence tomography of roth spots. *Retin Cases Brief Rep*. 2013;7(3):232-5.

110. Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet JL, et al. The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect.* 2002;45(4):246-56.
111. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart.* 2001;85(5):590-3.
112. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart.* 2005;91(7):954-9.
113. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007;28(6):760-5.
114. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;40(3):239-64.
115. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin.* 2003;21(2):273-82, vii-viii.
116. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1318-30.
117. Anguera I, Miro JM, Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Jr., Hoen B, et al. Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am J Cardiol.* 2005;96(7):976-81.
118. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1204-11.
119. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med.* 1991;324(12):795-800.
120. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2005;112(1):69-75.

121. Ritchie BM, Hirning BA, Stevens CA, Cohen SA, DeGrado JR. Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center. *J Chemother.* 2017;29(5):292-8.
122. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;87(6):1241-9.
123. De Santo LS, Romano G, Galdieri N, Buonocore M, Bancone C, De Simone V, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in valvular surgery. *J Heart Valve Dis.* 2010;19(1):139-47; discussion 48.
124. Huston J, 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, et al. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(9):1607-14.
125. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology.* 2001;219(3):739-49.
126. Ahmadi J, Tung H, Giannotta SL, Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies. *Neurosurgery.* 1993;32(1):45-9; discussion 9-50.
127. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology.* 2002;222(2):389-96.
128. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(2):202-19.
129. Miranda WR, Connolly HM, Baddour LM, Goel K, Wilson WR, Greason KL, et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve replacement: Diagnostic yield of echocardiography and associated echo-Doppler findings. *Int J Cardiol.* 2018;271:392-5.
130. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudevan SV, et al. 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(1):149-54.

131. Roe MT, Abramson MA, Li J, Heinle SK, Kisslo J, Corey GR, et al. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the duke criteria. *Am Heart J*. 2000;139(6):945-51.
132. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med*. 1994;96(3):200-9.
133. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
134. Rao X, Lu XJ, Wang XH. [Diagnosis of infective endocarditis by Duke criteria and a new national criteria in a cohort of 205 patients]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2010;38(1):47-51.
135. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-88.
136. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(4):225-32.
137. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):269-89.
138. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *Jama*. 2002;288(1):75-81.
139. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation*. 1998;98(25):2936-48.
140. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and

cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(1):29-34.

141. Van Rijen MM, Bode LG, Baak DA, Kluytmans JA, Vos MC. Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery. *PLoS One.* 2012;7(8):e43065.

142. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010;362(1):9-17.

143. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(10):1287-97.

144. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of Infective Endocarditis in Spain in the Last 20 Years. *Revista Española de Cardiología (English Edition).*728-33.

145. Informe de hospitalización-CMBD-Registro de altas. Informe resumen 2014 [publicación en Internet]. Madrid. Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en: www.msii.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm. [

146. Alkaline Software. Inc. The Web's Free 2014 Medical Coding Reference. 2010 ICD-9-CM Diagnosis Codes.

147. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study. *PLoS One.* 2013;8(3):e60033.

148. Fonager K, Lindberg J, Thulstrup AM, Pedersen L, Schonheyder HC, Sorensen HT. Incidence and short-term prognosis of infective endocarditis in Denmark, 1980-1997. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(1):27-30.

149. Alkhwam H, Sogomonian R, Zaiem F, Vyas N, El-Hunjul M, Jolly J, et al. Morbidity and mortality of infective endocarditis in a hospital system in New York City serving a diverse urban population. *J Investig Med.* 2016;64(6):1118-23.

150. Xu H, Cai S, Dai H. Characteristics of Infective Endocarditis in a Tertiary Hospital in East China. *PloS one.* 2016;11(11):e0166764-e.

151. Lien EA, Solberg CO, Kalager T. Infective Endocarditis 1973–1984 at the Bergen University Hospital: Clinical Feature, Treatment and Prognosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 1988;20(3):239-46.

152. Bayliss R, Clarke C, Oakley CM, Somerville W, Whitfield AG, Young SE. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *British heart journal*. 1983;50(6):513-9.
153. Kourany WM, Miro JM, Moreno A, Corey GR, Pappas PA, Abrutyn E, et al. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):613-9.
154. Manford M, Matharu J, Farrington K. Infective endocarditis in a district general hospital. *J R Soc Med*. 1992;85(5):262-6.
155. Skehan JD, Murray M, Mills PG. Infective endocarditis: incidence and mortality in the North East Thames Region. *Br Heart J*. 1988;59(1):62-8.
156. 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(9974):1219-28.
157. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med*. 1992;152(9):1863-8.
158. Panizzi P, Friedrich R, Fuentes-Prior P, Bode W, Bock PE. The staphylocoagulase family of zymogen activator and adhesion proteins. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2004;61(22):2793-8.
159. Cecchi E, Forno D, Imazio M, Migliardi A, Gnani R, Dal Conte I, et al. New trends in the epidemiological and clinical features of infective endocarditis: results of a multicenter prospective study. *Ital Heart J*. 2004;5(4):249-56.
160. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, Mazzali C, Orlando G, Rizzardini G, et al. Profile of infective endocarditis observed from 2003 - 2010 in a single center in Italy. *BMC infectious diseases*. 2013;13:545-.
161. Sevilla T RALJ, Vilacosta L, Sarriá C, Gómez I, García H, San Román JA. Influence of sex on left-sided infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Dec;63(12):1497-500.
162. Lansky AJ HJ, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for

- healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 111(2005), pp. 940-53. 2005.
163. Bakir S MT, Durand J, Chen YF, Thompson JA, Oparil S. Estrogen-induced vasoprotection is estrogen receptor dependent: evidence from the balloon-injured rat carotid artery models. *Circulation*, 101 (2000), pp. 2342-4.
164. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363(9403):139-49.
165. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis*. 1988;10(6):1163-70.
166. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):806-12.
167. Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart*. 2006;92(11):1694-700.
168. Karth G, Koreny M, Binder T, Knapp S, Zauner C, Valentin A, et al. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care*. 2002;6(2):149-54.
169. Hricak V, Kovacik J, Marx P, Schramekova E, Fischer V, Vitekova D, et al. Etiology and risk factors of 180 cases of native valve endocarditis. Report from a 5-year national prospective survey in Slovak Republic. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;31(3):431-5.
170. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis*. 1996;22(2):276-86.
171. Pigretti S, Zurru MC, Arias A, Parcerisa F, Luzzi A, Belziti C. [Neurologic complications of infective endocarditis: do they have an impact on prognosis?]. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(2):89-94.
172. Gupta S, Sakhuja A, McGrath E, Asmar B. Trends, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in children during 2000-2010 in the United States. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(2):196-201.
173. Cedars A, Benjamin L, Burns SV, Novak E, Amin A. Clinical predictors of length of stay in adults with congenital heart disease. *Heart*. 2017;103(16):1258-63.
174. Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, Khoury H, Xing H, Antonios JW, et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):559-70.

10. ANEXOS

Los resultados de la presente tesis han sido parcialmente difundidos en los siguientes lugares y obtenido los siguientes premios:

Revistas científicas

Heredia-Rodríguez M, Hernández A, Bustamante-Munguira J, Álvarez FJ, Eiros JM, Castrodeza J, Tamayo E. Evolution of the Incidence, Mortality, and Cost of Infective Endocarditis in Spain between 1997 and 2014. *J Gen Intern Med.* 2018.

Premios

Accesit a Mejor artículo científico en Anestesiología-Reanimación año 2018 otorgado por SEDAR-Diego de Argumosa (ACCESIT). Santander, 18 de octubre de 2019

CONTENIDO DIGITAL SUPLEMENTARIO (APENDICE 1-3)

Apéndice 1. Clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión, Modificación Clínica (CIE 9- MC) códigos para Cirugía Cardíaca.

TIPO DE CIRUGIA CARDIACA	CÓDIGO
Sustitución endovascular de válvula aórtica	35.05
Sustitución transapical de válvula aórtica	35.06
Sustitución endovascular de válvula pulmonar	35.07
Sustitución transapical de válvula pulmonar	35.08
Sustitución endovascular de válvula cardíaca no especificada	35.09
Valvuloplastia cardíaca abierta sin sustitución valvular	35.1
Sustitución de válvula cardíaca abierta y de otro tipo	35.2
Operaciones sobre estructuras adyacentes a las válvulas cardíacas	35.3
Reparación de tabiques interauricular e interventricular con injerto de tejido	35.6
Otra reparación no especificada del tabique interauricular e interventricular	35.7
Reparación total de ciertas anomalías cardíacas congénitas	35.8
Otras operaciones sobre válvulas y tabiques cardíacos	35.9

Apéndice 2. Clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión, Modificación Clínica (CIE 9- MC) algoritmos codificados de Charlson para comorbilidades. Adaptado por Gustot *et al.* (186).

COMORBILIDADES	CIE 9 - MC
Infarto de miocardio	410.x, 412.x
Insuficiencia cardiaca congestiva	428.x
Enfermedad valvular periférica	443.9, 441.x, 785.4, V43.4, Procedure 38.48
Enfermedad cerebrovascular	430.x–438.x
Demencia	290.x
Enfermedad pulmonar crónica	490.x–505.x, 506.4
Enfermedad reumática	710.0, 710.1, 710.4, 714.0–714.2, 714.81, 725.x
Úlcera péptica	531.x–534.x
Hepatopatía	571.2, 571.4–571.6
DM sin complicaciones crónica	250.0–250.3, 250.7
DM con complicaciones crónica	250.4–250.6
Hemiplejia o paraplejia	344.1, 342.x
Enfermedad renal	582.x, 583–583.7, 585.x, 586.x, 588.x
Alguna malignidad, incluido linfoma y leucemia, excepto neoplasia maligna de piel.	140.x–172.x, 174.x.–195.8, 200.x–208.x
Moderada o grave hepatopatía.	456.0–456.21, 572.2–572.8
Tumor sólido	196.x–199.1
VIH	042.x–044.x

Apéndice 3. Clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión, Modificación Clínica (CIE 9- MC). Códigos para disfunción aguda de órganos. Adaptada por Shen *et al.* (187), Bateman *et al.* (188), y Angus *et al.* (189).

SISTEMA	CIE 9- MC	DESCRIPCIÓN DEL CÓDIGO CIE 9-MC
Cardiovascular	427.5	Fallo cardiaco
	458.0	Hipotensión ortostática
	458.8	Otra hipotensión especificada
	458.9	Hipotensión inespecífica
	785.5	Shock
	796.3	Hipotensión transitoria
Hematológico	286.2	Coagulación intravascular diseminada
	286.6	Fibrinopatías
	286.9	Defectos de coagulación sin especificar
	287.3-5	Trombocitopenia primaria, secundaria o inespecífica
	790.92	Coagulación alterada
Hepático	570	Necrosis aguda o subaguda hepática
	572.2	Encefalopatía hepática
	573.3	Hepatitis (séptica o no filiada)
	573.4	Infarto hepático
Neurológico	293	Psicosis orgánica.
	348.1	Anoxia cerebral
	348.3	Encefalopatía aguda
	780.01	Coma
	780.09	Alteraciones de la conciencia
	89.14	Electroencefalografía
	Renal	580.x
584.x		Fallo renal agudo
586		Fallo renal inespecífico
39.95		Hemodiálisis
Respiratorio	518.5	Insuficiencia respiratoria por trauma o cirugía
	518.8	Fallo respiratorio
	786.03	Apnea
	799.1	Fallo respiratorio inespecífico
	786.09	Insuficiencia respiratoria
	96.7	Fallo ventilatorio
	(96.71,96.72)	
	96.04	Intubación endotraqueal (procedimiento de emergencia)
93.90	Presión positiva continua en vía aérea	
Metabólico	276.2	Acidosis metabólica o láctica

