



**Universidad de Valladolid**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA RIOJA  
2008 - 2018**

Presentada por Concepción García García para  
optar al grado de  
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Dr. José María Eiros Bouza  
Dr. José Antonio Oteo Revuelta



## Agradecimientos

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todos los que han contribuido a que esta tesis doctoral haya sido posible.

En primer lugar, gracias a mis directores de tesis, el Dr. José Antonio Oteo Revuelta y el Dr. José María Eiros Bouza por su ayuda y consejos para el desarrollo de este proyecto. En especial, agradecer al Dr. José Antonio Oteo su persistencia para que siguiera adelante con este proyecto que me ha llevado tantos años. Por su inestimable ayuda, no solo en el desarrollo de la misma, sino también en el día a día de nuestra labor asistencial ya que con sus conocimientos ha conseguido que yo creciera como médico y como persona.

A la Dra. Lara García Álvarez que, aunque no figura como directora en esta tesis, ha tenido un papel fundamental en ella. Por sus aportaciones en la recogida de datos, por sus correcciones continuas y por estar ahí como un apoyo continuo resolviendo mis dudas.

A mi madre, que desde hace años ha insistido en que acabara la tesis doctoral para “culminar” mi formación académica.

A José Manuel, por su apoyo diario, consejos y revisiones durante todo este proyecto.

A mis hijos, que han nacido y crecido al mismo tiempo que desarrollaba este trabajo, lo que ha contribuido a que se retrasara en numerosas ocasiones, pero también me han dado la alegría cada día para seguir adelante y acabarlo. Con este trabajo quiero demostrarles que con esfuerzo todo es posible.

Y, por último, a mis compañeros de trabajo, que han sido muchos dado los cambios recientes en mi destino, pero en los años fundamentales de desarrollo de esta tesis, han sido mis compañeros riojanos los que han estado presentes cada día. Gracias a la Dra. Mercedes Sanz, al Dr. José Ramón Blanco, al Dr. Luis Metola, a la Dra. Valvanera Ibarra y a todo el equipo del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital San Pedro de Logroño. También gracias al equipo del Centro de Investigación Biomédica de La Rioja. A la Dra. Sonia Santibáñez, a la Dra. Paula Santibáñez, a la Dra. Patricia Pérez Matute, a la Dra. Arantza Portillo, a la Dra. María de Toro y a todos los investigadores que desarrollan allí su trabajo cada día, colaborando con nosotros en el desarrollo de nuestra labor asistencial. Y también gracias, a Enrique Ramalle por su ayuda en el apartado estadístico.



## **ÍNDICE**



---

Abreviaturas.....	vii
Índice de tablas y figuras.....	xi
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Reseña histórica y concepto.....	3
1.2 Clasificación.....	4
1.3 Epidemiología.....	6
1.4 Etiopatogenia.....	7
1.5 Manifestaciones clínicas.....	10
1.6 Diagnóstico.....	12
1.7 Tratamiento y pronóstico.....	16
1.8 <b>Endocarditis por <i>Bartonella</i> spp. en España: introducción.....</b>	<b>20</b>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
2.1 Hipótesis.....	25
2.2 Objetivo principal.....	25
2.3 Objetivos secundarios.....	25
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA RIOJA 2008 - 2018.....</b>	<b>29</b>
3.1.1 Diseño del estudio.....	29
3.1.2 Población a estudio.....	29
3.1.3 Criterios de inclusión.....	29
3.1.4 Protocolo de estudio.....	30
3.1.4.1 Recogida de datos.....	30
3.1.4.2 Historia clínica y exploración física.....	30
Factores de riesgo cardiológicos.....	30
Factores de riesgo no cardiológicos.....	31
Otras características analizadas.....	35
Manifestaciones clínicas.....	36

## ÍNDICE

---

3.1.4.3 Pruebas complementarias.....	38
Pruebas microbiológicas.....	38
Pruebas de imagen.....	39
3.1.4.4 Complicaciones clínicas.....	40
3.1.4.5 Tratamiento.....	40
3.1.5 Seguimiento y análisis de mortalidad.....	41
3.1.6 Análisis estadístico.....	42
<b>3.2 ENDOCARDITIS POR <i>BARTONELLA</i> SPP. EN ESPAÑA.....</b>	<b>43</b>
3.2.1 Población de estudio.....	43
3.2.2 Definiciones.....	43
3.2.3 Análisis estadístico.....	44
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1 ENDOCARDITIS INFECIOSA EN LA RIOJA 2008 - 2018.....</b>	<b>47</b>
4.1.1 Incidencia.....	47
4.1.2 Factores de riesgo.....	47
4.1.2.a Factores predisponentes no cardiológicos.....	47
4.1.2.b EIRAS: factores de riesgo.....	49
4.1.2.c Factores predisponentes cardiológicos.....	52
4.1.3 Manifestaciones clínicas.....	56
4.1.4 Microbiología.....	57
4.1.5 Hallazgos ecocardiográficos.....	59
4.1.6 Otras pruebas diagnósticas.....	60
4.1.7 Complicaciones clínicas.....	60
4.1.8 Tratamiento.....	61
4.1.9 Pronóstico.....	63
4.1.9.a Mortalidad global.....	63
4.1.9. b Mortalidad postcirugía.....	67
4.1.10 EIRAS: características y pronóstico.....	69



<b>4.2 ENDOCARDITIS POR <i>BARTONELLA</i> SPP. EN ESPAÑA.....</b>	<b>72</b>
4.2.1 Epidemiología.....	72
4.2.2 Manifestaciones clínicas.....	73
4.2.3 Microbiología.....	76
4.2.4 Tratamiento y pronóstico.....	77
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>79</b>
<b>5.1 ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA RIOJA 2008 - 2018.....</b>	<b>81</b>
<b>5.2 ENDOCARDITIS POR <i>BARTONELLA</i> SPP. EN ESPAÑA.....</b>	<b>96</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>99</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>105</b>



## **ABREVIATURAS**



- ACV: accidente cerebral vascular
- ARNr: ácido ribonucleico ribosomal
- BGN: bacilos gram negativos
- CIA: comunicación interauricular
- CCI: índice de comorbilidad de Charlson
- DAI: desfibrilador automático implantable
- DEC: dispositivo de estimulación cardiaca
- ECN: estafilococos coagulasa negativo
- EGV: estreptococos del grupo “viridans”
- EI: endocarditis infecciosa
- EIADEC: endocarditis infecciosa asociada a dispositivos de estimulación cardiaca
- EIRAS: endocarditis infecciosa relacionada con la asistencia sanitaria
- EIVP: endocarditis infecciosa sobre válvula protésica
- EIVN: endocarditis infecciosa sobre válvula nativa
- ETE: ecocardiografía transesofágica
- ETT: ecocardiografía transtorácica
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ESC: European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)
- FDG- PET-TC: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada usando fluordesoxiglucosa
- FRCV: factores de riesgo cardiovascular
- GAME: grupo de apoyo al manejo de la endocarditis (en nuestro centro)
- GAMES: grupo de apoyo al manejo de la endocarditis en España
- HACEK: *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*
- HTA: hipertensión arterial
- HUSP: Hospital Universitario San Pedro
- IQR: rango intercuartílico
- MALDI-TOF: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight
- MCP: marcapasos
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa universal
- RMN: resonancia magnética nuclear
- RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
- SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina
- SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

## **ABREVIATURAS**

---

SNC: sistema nervioso central

SPETC-TC: tomografía computarizada por emisión monofotónica

TC: tomografía computarizada

UDVP: uso de drogas por vía parenteral

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

## **ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS**





### Tablas

**Tabla 1.** Datos epidemiológicos de la muestra, antecedentes clínicos y factores de riesgo.

**Tabla 2.** Datos epidemiológicos, antecedentes clínicos y factores de riesgo. de las EIRAS:

**Tabla 3.** Análisis de regresión logística multivariante de los factores de riesgo para EIRAS.

**Tabla 4.** El recurrentes o recidivantes.

**Tabla 5.** Características de las EI en La Rioja: clínica, localización, etiología, hallazgos ecocardiográficos, complicaciones clínicas, indicación y criterios para la cirugía.

**Tabla 6.** Características de los pacientes con EI y embolia en el SNC.

**Tabla 7.** Clasificación y características de los pacientes según indicación quirúrgica y realización o no de la misma.

**Tabla 8.** Análisis de los factores asociados a la mortalidad.

**Tabla 9.** Análisis de regresión multivariante de los factores asociados a la mortalidad.

**Tabla 10.** Características de los pacientes con EI activa intervenidos y su relación con la mortalidad postcirugía.

**Tabla 11.** Características de los pacientes con EIRAS.

**Tabla 12.** Principales características epidemiológicas, clínicas y de pronóstico de los pacientes con EI por *Bartonella spp.*

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

---

**Tabla 13.** Epidemiología, clínica y pronóstico de los 21 pacientes con EI por *Bartonella* spp.

**Tabla 14.** Diagnóstico microbiológico de las EI por *Bartonella* spp.

**Tabla 15.** Tratamiento antimicrobiano utilizado en los 21 casos de EI por *Bartonella* spp.

### Figuras

**Figura 1.** Criterios modificados de la ESC 2015 para el diagnóstico de la EI.

**Figura 2.** Distribución de episodios de EI por año.

**Figura 3.** Foco de las endocarditis relacionadas con la asistencia sanitaria.

**Figura 4.** Microorganismo causal según el momento de inicio de síntomas.

**Figura 5.** Pruebas microbiológicas usadas para el diagnóstico etiológico.

**Figura 6.** Tipo de lesión ecocardiográfica.

**Figura 7.** Tratamiento de las endocarditis.

**Figura 8.** Mortalidad por episodios y año.

**Figura 9.** Causas de mortalidad postcirugía.



# 1

## INTRODUCCIÓN



### 1.1 Reseña histórica y concepto

Las primeras descripciones documentadas de casos de endocarditis se realizaron en los siglos XVII y XVIII por Riviere, Morgagni y Lancisi. En 1801, Corvisart y Leroux utilizaron por primera vez el término vegetación y Bouillaud en 1840, los términos endocardio y endocarditis. En 1846, Virchow reconoció “vegetaciones valvulares” en autopsias, pero su causa seguía siendo desconocida. Posteriormente, Winge y Heiberg, en 1872, demostraron la naturaleza infecciosa de la enfermedad y su asociación con fenómenos embólicos a distancia, además de contemplar la hipótesis de la migración de los microorganismos desde las heridas hacia las válvulas cardiacas a través de la circulación sanguínea (1).

Sin embargo, fue en 1885 cuando Sir William Osler sintetizó sus conocimientos sobre la histología y microbiología de la endocarditis en su obra “The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis”(2).

En aquella época, la endocarditis era una enfermedad letal y no fue hasta el inicio de la era antibiótica cuando empezó a haber esperanza en el pronóstico de la misma. En 1944, se estableció que la penicilina podía curar la mayoría de los casos de endocarditis estreptocócica.

Después de este hito, el siguiente gran avance en el manejo de la endocarditis fue la cirugía de recambio valvular en 1950, que se llevó a cabo por Hufnagel para el tratamiento de la insuficiencia aórtica. Y con la llegada de este tratamiento, apareció una nueva patología: la endocarditis sobre las válvulas protésicas (3).

Existen grandes revisiones y tratados acerca de esta patología, por lo que aquí solo vamos a realizar una breve introducción para poner en relieve los últimos avances en el manejo de la endocarditis infecciosa (EI).

La EI es un proceso poco frecuente pero capaz de poner en peligro la vida de los que la sufren, alcanzando una mortalidad del 30% (4–7).

La lesión característica es la vegetación que está formada por una masa de plaquetas, fibrina y células inflamatorias que se forma por la adhesión del microorganismo a la pared endotelial (8).

## 1. INTRODUCCIÓN

---

A lo largo de la historia, ha habido grandes cambios en la etiología de la EI. Así, aunque en décadas anteriores la causa más frecuente eran los estreptococos del grupo A causantes de la fiebre reumática, en la actualidad esta causa queda relegada a países en desarrollo y, en los países desarrollados suele ser causada por estafilococos, estreptococos del grupo “viridans” (EGV) y enterococos, habiéndose incorporado “nuevos agentes” gracias al desarrollo de las nuevas técnicas microbiológicas (4,5,9,10).

### 1.2 Clasificación

La EI se puede clasificar según el tiempo de presentación (aguda, subaguda, crónica), la localización (válvulas izquierdas o derechas), según la válvula afectada sea nativa o protésica y según el microorganismo implicado.

La endocarditis de curso subagudo suele dar síntomas en el transcurso de varias semanas, habitualmente más 2 semanas, afectar a válvulas izquierdas y ser originadas por EGV (incluido *Streptococcus gallolyticus*), *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus epidermidis*. Su clínica suele ser vaga con febrícula, astenia y pérdida de peso. En ocasiones, el motivo de ingreso puede ser un fenómeno embólico como un accidente cerebral vascular (ACV) o un edema pulmonar por incompetencia valvular (11).

La endocarditis aguda suele tener un curso rápido, en menos de 2 semanas, y manifestarse con fiebre y rápido deterioro del estado general. El germen implicado con mayor frecuencia es el *Staphylococcus aureus*. Afecta con más frecuencia a pacientes con patología de base y la mortalidad asociada es elevada (11).

La endocarditis por *Coxiella burnetii* es la principal causa actual de EI crónica. Suele tener un curso clínico prolongado y para su diagnóstico son precisas técnicas serológicas y de detección genómica (11–13).

La mayoría de las EI afectan a válvulas izquierdas. La EI derecha afecta principalmente a la válvula tricúspide y se produce en pacientes con uso de drogas por vía parenteral (UDVP) y en pacientes portadores de dispositivos



## 1. INTRODUCCIÓN

---

de estimulación cardíaca (DEC) como los marcapasos (MCP) y desfibriladores automáticos implantables (DAI) (14–16). El principal agente etiológico de la EI tricúspidea en UDVP es el *S. aureus*, aunque otros gérmenes como *S. epidermidis*, EGV, *Streptococcus pyogenes*, BGN y *Candida albicans* pueden estar implicados. Suele tener un curso agudo con fiebre y datos de sepsis, así como clínica pulmonar por los embolismos secundarios (11,17,18).

Las endocarditis sobre prótesis valvulares (EIVP) se clasifican según el tiempo de aparición en precoces y tardías. Las precoces son aquellas que se desarrollan en los 12 meses post-cirugía. Se asume que su adquisición es hospitalaria y los microorganismos implicados suelen ser *S. epidermidis*, *S. aureus*, BGN y hongos, sobre todo *Candida* spp. Su curso clínico es muy larvado hasta que se produce la destrucción valvular. Si la sospecha clínica es alta, su mortalidad disminuye de forma considerable. La EI protésica tardía aparece más allá de los 12 meses tras la cirugía y suele ser causada por los gérmenes implicados en las EI sobre válvulas nativas (EIVN), es decir, estafilococos, EGV y *E. faecalis* (17).

Las infecciones de los DEC se clasifican en base a la parte del sistema que está afectado siendo la infección local la que afecta solo a la bolsa en la que está colocado el generador. La EI asociada a DEC (EIADEC) es la que afecta a los cables con o sin afectación valvular o del endocardio. Las infecciones precoces de DEC se producen en el transcurso de las primeras 6 semanas tras la implantación y las tardías una vez pasadas estas 6 semanas, siendo estos episodios tardíos los más frecuentes. *S. aureus* suele estar implicado en las infecciones precoces y *S. epidermidis* en las tardías (19,20).

La asistencia sanitaria como factor de riesgo de endocarditis fue descrito por primera vez en 1885 por Osler (2). La endocarditis relacionada con la asistencia sanitaria (EIRAS) puede ser consecuencia tanto de un ingreso hospitalario como de manipulaciones diagnósticas o terapéuticas realizadas de forma ambulatoria. Así, aunque no hay consenso en cuanto a la definición, el grupo “Internacional Colaboración on Endocarditis” y el grupo de apoyo al manejo de la EI en España (GAMES) definen la EIRAS nosocomial como

## 1. INTRODUCCIÓN

---

aquella en la que aparecen síntomas pasadas 48 horas del ingreso hospitalario y, consideran la EIRAS no nosocomial la diagnosticada dentro de las primeras 48 horas de hospitalización con síntomas y signos desarrollados antes de la misma, en pacientes con (4,6,21,22):

- 1) Relación con el hospital en los 30 días previos por tratamiento intravenoso, diálisis o cuidados domiciliarios;
- 2) Hospitalización durante 2 o más días en los 90 días previos al diagnóstico de endocarditis;
- 3) Estancia en residencia u hospital de larga estancia.

Otras definiciones difieren en lo referente a las EIRAS no nosocomiales ya que incluyen aquellos pacientes sometidos a manipulaciones invasivas diagnósticas o terapéuticas durante los 6 meses previos (23,24).

### 1.3 Epidemiología

La EI es una entidad poco frecuente cuya incidencia media en países desarrollados se estima entre 3,2 y 3,6 episodios por cada 100.000 habitantes y año oscilando a nivel mundial entre 1,5 y 11,6 casos por 100.000 habitantes (4,25–27). En España ha pasado de 2,7 a 3,5 por 100.000 habitantes y año desde 2003 a 2014 (28). La mayor incidencia se da en pacientes varones, de edad avanzada con cardiopatías degenerativas o portadores de prótesis y comorbilidades como hepatopatías crónicas, insuficiencia renal y neoplasias (5,6,9,29).

En la actualidad, entre un 20 y un 30% de los casos la EI se produce sobre una válvula protésica (9) y en el 10% sobre dispositivos de estimulación cardiaca (4,14,15).

Las EIRAS han aumentado en las últimas décadas por el aumento de la longevidad y como consecuencia directa de este hecho, al mayor contacto con el medio sanitario en sus distintas vertientes: hospitalizaciones, manipulaciones para accesos venosos y urinarios, implantes de prótesis, DEC, asistencia a hemodiálisis, etc. (6,23,24).

Varios estudios realizados en los últimos años ponen de manifiesto que el cambio en las guías de profilaxis antibiótica no ha provocado un aumento en la incidencia de EI (10,30).

### 1.4 Etiopatogenia

#### Patogenia de la vegetación

El endotelio que recubre al corazón y las válvulas es generalmente resistente a la infección.

El inicio de la mayor parte de los episodios de endocarditis precisa de un endocardio dañado que en nuestro medio suele estar causado por la degeneración valvular.

Tras el daño endotelial, se produce la adherencia de plaquetas y fibrina que forman el nicho que, después va a ser infectado por los microorganismos circulantes en la sangre y, que van a activar el sistema de coagulación por la vía extrínseca. En este momento, estamos en la fase de endocarditis trombotica no bacteriana. Los microorganismos que ocasionan endocarditis tienen en su superficie moléculas de adhesión al trombo que son conocidas como componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas adherentes de la matriz. Simultáneamente, los monocitos adheridos al nicho liberan una gran cantidad de citocinas y, las células endoteliales activadas favorecen el depósito de fibronectina. Tras esta unión queda conformada la lesión característica de la EI: la vegetación. Los microorganismos en la vegetación son metabólicamente inactivos, escapan a la respuesta inmunitaria del huésped y son relativamente resistentes a los antimicrobianos (8,31).

En la mayoría de los casos, el paso inicial para la formación de la vegetación está causado por trastornos físicos o mecánicos locales como los que se producen en las valvulopatías congénitas, el implante de prótesis o los electrodos de los DEC. En otros casos es la inflamación (sin lesión aparente)

## 1. INTRODUCCIÓN

---

presente en las valvulopatías degenerativas y en las carditis reumáticas, el sustrato de la vegetación y este mecanismo es el que suele producirse en la EI por *S. aureus*. Cuando se produce la inflamación, se libera factor de von Willebrand y se reclutan plaquetas en la superficie valvular. En estos agregados plaquetarios, queda atrapado *S. aureus*, por las proteínas que se unen a la matriz extracelular, introduciéndose en la célula endotelial, desde donde *S. aureus* puede evadir la respuesta inmune, activar más células endoteliales e inducir la destrucción tisular mediante la liberación de exoproteínas (8,11).

Una vegetación, por tanto, está formada por una colección amorfa de fibrina, plaquetas, leucocitos, restos de hematíes, y un gran conglomerado de bacterias. La superficie está formada por fibrina y leucocitos y, los conglomerados de bacterias, histiocitos y monocitos están en el fondo de la vegetación (8).

La fuente de la infección en la EI puede estar clara, por ejemplo, cuando hay un absceso dental, una lesión cutánea o una infección de catéter, pero en ocasiones es difícil discernir el origen. En estos casos, se suele atribuir a traumatismos menores de la mucosa orofaríngea, gastrointestinal o genitourinaria. En el caso de los UDVP, la EI suele producirse por la contaminación del material inyectado, el material de inyección, o la superficie de la piel en el sitio de inyección.

La adherencia de los microorganismos implicados es crucial en la patogénesis de la EI. Los principales microorganismos con esta capacidad de adherencia son *S. aureus*, EGV, enterococos y *Pseudomonas aeruginosa*. El mecanismo de adherencia no está del todo claro, pero se sabe que varía entre los distintos microorganismos (8,11).

### **Microbiología**

En los países desarrollados el 90% de los casos de EI están causadas por estafilococos, EGV y enterococos. En la revisión de Slipczuk *et al.* en 2013,

## 1. INTRODUCCIÓN

---

se observó un aumento significativo de las EI por *S. aureus*, estafilococo coagulasa negativo (ECN) y enterococos disminuyendo las EI con hemocultivo negativo (EIHCN) y las causadas por EGV (9). Los ECN son los agentes aislados con más frecuencia en las EIVP sobre todo en las precoces. Los EGV son los microorganismos más frecuentes de las EI subagudas. Los enterococos cada vez se aíslan con más frecuencia sobre todo en las EIRAS (9). Otros agentes causales de EI son los BGN, algunas especies de *Candida* y los microorganismos del grupo HACEK. Este grupo engloba a los siguientes agentes: *Haemophilus aphrophilus*, en la actualidad *Aggregatibacter aphrophilus* o *Aggregatibacter paraphrophilus*; *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, hoy en día *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Cardiobacterium hominis*; *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae* (17).

Pero no en todos los casos de endocarditis es posible identificar el agente causal. La EIHCN es aquella en la que no es posible aislar el microorganismo mediante los hemocultivos habituales (17). Este concepto es distinto al de EI sin diagnóstico microbiológico o EI de etiología desconocida. En la actualidad, las EIHCN comprenden en la mayor parte de las series hasta un 15% de las EI (4,21) y las causas principales, como se desarrollará más adelante en este documento son, el uso previo de antimicrobianos seguida de las EI por patógenos especiales como *C. burnetii*, *Bartonella* spp y *T. whipplei* (13,32).

Los factores de riesgo para desarrollar EI han cambiado con el tiempo. Los cuidados sanitarios han cambiado en las últimas décadas y el contacto de los pacientes con el medio sanitario es mayor, lo que ha influido en el espectro causal de las EI. El mayor uso de DEC, prótesis valvulares, hemodiálisis, así como el envejecimiento de la población han influido en este cambio de espectro (4,9,33,34).

La utilización de marcapasos y desfibriladores se ha incrementado y por tanto la incidencia de infecciones relacionadas con estos dispositivos también ha aumentado (14,15,19,20). La mayoría de estas infecciones suelen estar

## 1. INTRODUCCIÓN

---

producidas por *S. aureus* y *S. epidermidis* que con frecuencia son resistentes a oxacilina. Otros microorganismos que con frecuencia se aíslan son *P. aeruginosa*, enterobacterias, *Propionibacterium acnes* y *Corynebacterium* spp. Las infecciones polimicrobianas se dan con mayor frecuencia en pacientes diabéticos y en los que reciben tratamiento con corticoides (14,19,20,35).

### 1.5 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la EI, son muy variadas y van a depender, como en otras enfermedades infecciosas del agente infeccioso involucrado y de las características del huésped. Por lo general, el signo que nos debe hacer sospechar una endocarditis es la fiebre que aparece en más del 90% de los casos (11,17). Suele acompañarse de escalofríos, tiritona, disminución de apetito o pérdida de peso. No obstante, y a pesar de que las EI presentan bacteriemia persistente, en algunos pacientes, con EI provocada por agentes poco usuales como *T. whipplei* o *Bartonella* spp. este signo está ausente y el paciente puede debutar con signos de fallo cardiaco (13,32,36,37)

Otros síntomas presentes son astenia, pérdida de peso, artralgias, mialgias, cefalea, sudoración, tos, disnea y dolor abdominal (11).

El signo clásico de la EI es el soplo de nueva aparición o cambios sobre un soplo previo en pacientes con cardiopatía valvular conocida. Éste suele aparecer hasta en el 80% de los pacientes (11,17).

Otros signos que suelen estar relacionados con fenómenos embólicos o inmunitarios de la EI son la esplenomegalia, lesiones cutáneas como hemorragias en astilla o petequias y signos de déficit neurológico (11,17).

Manifestaciones que aparecen con menos frecuencia, pero ante las que hay que considerar la presencia de EI son:

- Lesiones de Janeway: máculas eritematosas en palmas y plantas. Aparecen con más frecuencia en EI aguda y reflejan la formación de microabscesos y la infiltración capilar por neutrófilos.

- Nódulos de Osler: nódulos subcutáneos violáceos en el pulpejo de los dedos de los pies y las manos.

- Manchas de Roth: lesiones hemorrágicas edematosas, exudativas con palidez central en la retina.

Tanto los nódulos de Osler como las manchas de Roth aparecen con más frecuencia en el curso de la enfermedad, sobre todo en EI subaguda, y son la manifestación de la oclusión por microtrombos favorecida por fenómenos inmunológicos de vasculitis (11).

Las complicaciones son frecuentes en la EI y pueden estar presentes al inicio del cuadro o desarrollarse mientras se está realizando el estudio. Las principales son las siguientes (11):

- Complicaciones cardiacas. Representan hasta el 50% del total de complicaciones y suelen ser insuficiencias valvulares que en mayor o menor medida desencadenan insuficiencia cardiaca (11). En las EI por *T. whipplei* pueden ser la única manifestación de EI (37).

- Complicaciones neurológicas. Representan el 40% de las complicaciones. Los infartos cerebrales por embolismos, las hemorragias parenquimatosas y los abscesos cerebrales suelen ser los más frecuentes (6,11,38).

- Embolismos no neurológicos. Suponen hasta en el 25% de las complicaciones (6). Provocan infartos esplénicos y renales. En pacientes con EI de válvulas derechas aparecen con frecuencia embolismos pulmonares (18).

- Infecciones metastásicas como espondilodiscitis, artritis séptica, abscesos esplénicos o en el psoas.

- Reacciones inmunes sistémicas como glomerulonefritis.

- Otras: infección persistente, hemorragias, trombosis local...

### **Hallazgos analíticos y electrocardiográficos**

No hay resultados analíticos específicos de EI. Suelen estar elevados los marcadores de infección e inflamación, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación globular, factor reumatoide y leucocitos. Cuando la EI se

## 1. INTRODUCCIÓN

---

manifiesta como una sepsis puede elevarse la procalcitonina. En las EI subagudas es frecuente encontrar anemia de trastornos crónicos. Se puede observar aumento de gammaglobulinas, crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes, descenso de complemento y falsos positivos en la serología de sífilis. También se observa hematuria, proteinuria y a veces, piuria (11,17).

El electrocardiograma puede poner de manifiesto trastornos de conducción indicando la presencia de extensión paravalvular o miocárdica (17).

### 1.6 Diagnóstico

Es importante un alto grado de sospecha para diagnosticar de forma precoz a pacientes con EI. Debe considerarse siempre en casos de bacteriemia por microorganismos causantes de EI. También en pacientes con valvulopatías u otros factores que favorecen el desarrollo de EI como cardiopatías congénitas, UDVP, portadores de prótesis o DEC, portadores de catéteres o dispositivos para administración de fármacos de larga duración como reservorios. Y en pacientes que recientemente se han realizado algún procedimiento dental o quirúrgico (17).

El examen patológico del tejido valvular o de fragmentos embólicos sigue siendo la referencia para el diagnóstico, sin embargo, no en todos los casos es posible conseguir este tejido por lo que el diagnóstico de la EI. en la práctica clínica se utiliza una asociación de criterios clínicos, microbiológicos y pruebas de imagen cardiaca que se engloban en los criterios de Duke modificados (39,40). Sin embargo, la sensibilidad y especificidad utilizando estos criterios alcanza solo el 80%. Con los criterios ampliados en las guías europeas para el diagnóstico de EI en 2015 se pretende aumentar la sensibilidad de los mismos para el diagnóstico (17).



### Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico para identificar el agente etiológico se realiza mediante hemocultivos en más del 80% de los casos. El resto de casos lo conforman las EIHCN y las EI de etiología desconocida. Estos conceptos no significan lo mismo ya que en un porcentaje no desdeñable de casos, es posible la identificación del agente causal mediante otras pruebas diagnósticas. La frecuencia de EIHCN oscila entre 2,5 y 70% a nivel mundial (6,41,42), pero en España es del 15% según resultados de la cohorte GAMES (4,21). La causa más frecuente de las EIHCN es el uso previo de antimicrobianos, seguida de que el causante sea un microorganismo intracelular, no cultivable o de “crecimiento fastidioso”, como es el caso de las endocarditis causadas por “patógenos especiales” como *C. burnetii*, *Bartonella* spp. y *T. whipplei* (13,32,36,37). En los últimos años, los nuevos criterios que se han ido añadiendo a los protocolos de diagnóstico han permitido disminuir el número de casos de EIHCN e identificar estos patógenos especiales. Es el caso del diagnóstico de las EI por *C. burnetii* al incluirse la serología en los criterios modificados de Duke (43). En el algoritmo de diagnóstico de la European Society of Cardiology (ESC) de 2015, se incluyen otras técnicas para el diagnóstico como la espectrometría de masas y las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre y tejidos o material protésico (31,43,44). El uso de estas técnicas permite identificar el agente causal en casi el 80% de las EIHCN (32,44,45). También se han realizado estudios sobre el uso de la secuenciación masiva del gen ARNr 16S para la identificación microbiológica de la EI cuando se sospecha que puede haber más de un microorganismo implicado (46).

### Pruebas de imagen

La prueba de imagen cardíaca que es el “gold standard” en el diagnóstico de la EI es la ecocardiografía. Ante la sospecha de EI es primordial realizar una ecocardiografía transtorácica (ETT). La ecocardiografía transesofágica (ETE)

## 1. INTRODUCCIÓN

---

es más sensible que la ETT y más sensible en el diagnóstico de las EIVP y las EIADEC, sin embargo, hasta en un 30% de los casos no es concluyente (47,48). También es útil para el diagnóstico de complicaciones como abscesos, perforaciones valvulares y pseudoaneurismas. Siempre se debe realizar si existe sospecha de EI y la ETT no es diagnóstica y para buscar complicaciones perivalvulares (17,19).

Trabajos recientes han demostrado que la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada usando fluordesoxiglucosa (FDG PET-TC), la tomografía por emisión monofotónica (SPETC-TC) con leucocitos marcados, la tomografía computarizada (TC) cardíaca y la resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca y cerebral pueden demostrar lesiones embólicas silentes y complicaciones endocárdicas mejorando la sensibilidad de los criterios de Duke modificados (49–52). La FDG PET-TC es útil en el diagnóstico de las EI nativas ya que permite identificar afectación paravalvular y embolismos periféricos pero su sensibilidad es mucho mayor en el caso de las EIVP en las que la ecocardiografía puede no ser diagnóstica. La TC y RMN cardíaca permiten visualizar abscesos y en el caso de las EI aórticas, afectación del cayado aórtico.

Según las guías para el manejo de la EI de la ESC de 2015 (17):

- Se debe considerar criterio mayor la identificación de lesiones por TC cardíaca;
- En el contexto de una EIVP, se debe considerar criterio mayor la mayor captación o actividad anormal alrededor de la zona del implante detectada por FDG-PET-TC o por SPECT-TC;
- Se debe considerar criterio menor la identificación por técnicas de imagen únicamente (episodios silentes) de complicaciones embólicas recientes o aneurismas infecciosos.

## 1. INTRODUCCIÓN

### **Criterios mayores:**

#### **Hemocultivos positivos para EI**

- Microorganismos típicos compatibles con EI en 2 hemocultivos separados:
  - Estreptococos del grupo viridans, *S. gallolyticus*, microorganismos del grupo HACEK y *Staphylococcus aureus*, enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario
- Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos:
  - Al menos dos hemocultivos positivos de muestras obtenidas con más de 12 h de diferencia
  - En 3 o la mayoría de 4 o más hemocultivos separados (al menos 1 hora entre la primera y la segunda muestra)
- Un solo hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* ó determinación de Ac IgG frente a fase I >1:800

#### **Pruebas de imagen positivas**

- Ecocardiograma positivo para EI
  - Vegetación
  - Absceso, pseudoaneurisma o fístula intracardiaca
  - Perforación valvular o aneurisma
  - Dehiscencia parcial nueva de válvula protésica
- Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por F-FDG-PET TC (sólo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPETC/TC con leucocitos marcados con isótopos.
- Lesiones para valvulares definidas por TC cardiaca.

### **Criterios menores:**

- Enfermedad cardiaca predisponente o UDVP.
- Fiebre de 38°C o superior.
- Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos sépticos pulmonares, aneurismas infecciosos (micóticos), hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival o lesiones de Janeway.
- Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, aumento del factor reumatoide.
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos, pero sin reunir los criterios de certeza enunciados previamente o evidencia serológica de infección activa por un organismo causante de endocarditis infecciosa.

### **ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEFINIDA**

#### **1) Criterios patológicos**

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

#### **2) Criterios clínicos**

- a) 2 criterios mayores o
- b) 1 criterio mayor y 3 criterios menores o
- c) 5 criterios menores

### **ENDOCARDITIS INFECCIOSA POSIBLE**

- a) 1 criterio mayor y 1 criterio menor o
- b) 3 criterios menores

### **ENDOCARDITIS DESCARTADA**

- a) Diagnóstico alternativo firme o
- b) Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o
- c) Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o
- d) No se cumplen los criterios de posible EI ya indicados

**Figura 1. Criterios modificados de la ESC 2015 para el diagnóstico de la EI (17)**

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Se recomienda la realización de RMN cerebral a los pacientes con EI ya que permiten diagnosticar infartos cerebrales silentes y contribuir al diagnóstico y manejo terapéutico de la EI (17,38).

### 1.7 Tratamiento y pronóstico

La EI sin tratamiento es mortal. En la actualidad, a pesar de que la mitad de los pacientes son sometidos a cirugía de recambio valvular, la mortalidad intrahospitalaria es de un 20 a 30% y al año, de hasta un 40% (6).

En los últimos 10 años, el manejo multidisciplinar, el control y prevención de bacteriemias y el diagnóstico precoz de pacientes con factores de riesgo, ha permitido mejorar la atención a estos pacientes, sin embargo, la mortalidad sigue siendo elevada, probablemente debido a que la complejidad clínica ha aumentado (4,6,29,53).

### Terapia antimicrobiana

El tratamiento de la EI se basa en suprimir el microorganismo causal mediante antibioterapia y eliminar el tejido o material infectado mediante cirugía. En el momento de elegir el mejor antibiótico para tratar la endocarditis debemos considerar 2 cuestiones importantes. Una es la capacidad bactericida del mismo y la otra la tolerancia bacteriana al antibiótico. Esto último significa que los microorganismos tolerantes se escapan de la muerte inducida por el antibiótico y pueden reanudar el crecimiento tras abandonarse el tratamiento. Estos microorganismos inactivos están presentes en las vegetaciones y biopelículas del material protésico. Este hecho junto con el escaso papel de las defensas bacterianas del huésped justifica la terapia prolongada durante semanas de los pacientes con EI. Las combinaciones de fármacos bactericidas son preferibles a la monoterapia para combatir los organismos tolerantes (8,11). En general, los antibióticos deben utilizarse a altas dosis y por vía parenteral. La duración del tratamiento de las EIVP debe ser de al menos 6 semanas mientras que la duración recomendada en la

## 1. INTRODUCCIÓN

---

EIVN oscila entre 2 y 4 semanas según el microorganismo aislado (17). En el tratamiento de las EIVP estafilocócicas se recomienda asociar rifampicina. Por lo demás, las terapias para tratar EIVN y EIVP son similares. La duración del tratamiento se considera a partir del primer día de tratamiento antibiótico eficaz (hemocultivo negativo en caso de haber tenido un hemocultivo inicial positivo), no a partir del día de la cirugía. Se debe iniciar un tratamiento nuevo completo cuando los cultivos valvulares sean positivos, y la elección del antibiótico debe basarse en la susceptibilidad del último aislamiento bacteriano recuperado (17).

El tratamiento empírico se escogerá en función del tipo de EI y circunstancias epidemiológicas del paciente y se ha de empezar solo cuando ya se han extraído los hemocultivos. En los cuadros de evolución subaguda es preferible esperar al resultado del hemocultivo si la clínica del paciente lo permite. En el caso de EIVN o EIVP tardía, se recomiendan cloxacilina, ampicilina y gentamicina. Si es una EIVP precoz es necesario cubrir la posibilidad de que esté producida por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) con vancomicina o daptomicina (54,55)

Una vez identificado el microorganismo causal y su patrón de sensibilidad, es imperativo ajustar el tratamiento antibiótico siguiendo las indicaciones de las guías de terapéutica vigentes (17,19).

En el caso de las EIHCN, se recomiendan combinaciones antibióticas que, aun siendo empíricas, cubren el mayor espectro causal de EI.

En las guías de la ESC de 2015 destacan algunas novedades en el tratamiento (17):

- La indicación de los aminoglucósidos para la EIVN estafilocócica ha desaparecido (56,57) y en los casos de otra etiología en los que aún está indicado el uso de aminoglucósidos, se recomienda que se administren en dosis única diaria para disminuir la nefrotoxicidad (58,59).
- La rifampicina solo debe añadirse al tratamiento antibiótico en las EIVP estafilocócicas cuando hayan transcurrido al menos 3 días de terapia antibiótica efectiva, una vez controlada la bacteriemia ya que este antibiótico

## 1. INTRODUCCIÓN

---

puede antagonizar el efecto antibiótico de los betalactámicos. Estudios recientes apoyan la suspensión de la rifampicina en las EIVP una vez realizado el recambio valvular ya que esta suspensión no se acompaña de mayor mortalidad ni recaídas. La terapia sin rifampicina se tolera mejor y hay menos interacciones con el tratamiento anticoagulante (60,61).

- En el caso de las endocarditis estafilocócicas se recomienda el uso de daptomicina y fosfomicina si están disponibles. La daptomicina debe usarse en dosis altas y asociarse a un segundo antibiótico para aumentar la eficacia y disminuir el desarrollo de resistencias (62,63). También recomiendan el uso de netilmicina en las EI por estreptococos digestivos y orales cuando son sensibles a penicilina (64).

- A pesar del consenso logrado para el tratamiento de las EI en general, el tratamiento óptimo de la EI estafilocócica sigue en debate. Se han utilizado pautas de combinaciones de daptomicina con betalactámicos, fosfomicina o ceftarolina, pero no hay suficiente evidencia para recomendarlas frente a las combinaciones clásicas. Sin embargo, el aumento de bacteriemias por SARM está presente desde hace décadas (55,65) y en los últimos años han emergido con fuerza los *S. aureus* con resistencia a vancomicina que deben ser tratados con combinaciones de antibióticos que incluyen la daptomicina y la ceftarolina. Se han descritos ya casos de *S. aureus* resistente a daptomicina (66)

- Otro cambio sustancial en las últimas guías es el tratamiento de las EI enterocócicas en las que actualmente se recomienda la asociación de ceftriaxona y ampicilina (17,67).

En determinados casos, el tratamiento antibiótico parenteral puede administrarse de forma ambulatoria, una vez que han pasado las primeras semanas en las que las complicaciones son más frecuentes, pero solo tras la selección exhaustiva de casos. Igualmente, en determinados casos, se puede finalizar el tratamiento con antibióticos orales (68).

En cuanto al tratamiento antiagregante, no está recomendado en la actualidad y, en los pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales, se recomienda cambiarlos a heparina (17).

### Tratamiento quirúrgico

La identificación rápida de los pacientes de mayor riesgo permite clasificar desde el inicio a los que se van a beneficiar de cirugía urgente o emergente y cambiar así el pronóstico.

En la actualidad, el 50% de las EI se intervienen quirúrgicamente, sin embargo, en el 25% de los casos en los que la cirugía está indicada, ésta no se lleva a cabo (34). Los índices para determinar la cirugía no están adaptados a los casos de EI, aunque en la práctica clínica sigue utilizándose el índice EuroSCORE para determinar el riesgo de la cirugía cardiaca (69,70). En lo que se refiere al momento óptimo para la intervención quirúrgica, las recomendaciones más recientes sugieren que la cirugía debe ser considerada en 3 situaciones fundamentales(17,53,71):

- a) cuando existe fallo cardiaco o la posibilidad de desarrollarlo en un corto espacio de tiempo.
- b) cuando el proceso infeccioso no está controlado o la enfermedad está causada por un microorganismo con tratamiento antimicrobiano subóptimo,
- c) cuando hay una elevada probabilidad de que ocurran fenómenos embólicos.

En muchos casos concurren varias de estas indicaciones. En cualquier caso, se recomienda realizar la cirugía cuando está indicada de la forma más precoz posible dado que disminuye la morbilidad y la mortalidad (72,73).

### Pronóstico

En el pronóstico van a influir las características del paciente, la presencia de complicaciones, el microorganismo causal y los hallazgos de las pruebas de imagen. Así los pacientes con insuficiencia cardiaca, lesiones perianulares y en los que el *S. aureus* es el agente causal, son los que presentan peor pronóstico y se van a beneficiar de cirugía en la fase activa precoz de la enfermedad (4,6,74). Otras características que confieren mal pronóstico son la diabetes, necesidad de hemodiálisis, el sexo femenino, presencia de embolismos,

## 1. INTRODUCCIÓN

---

accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos, abscesos perivalvulares, vegetaciones de gran tamaño y bacteriemia persistente a pesar de tratamiento adecuado (6,28,75–77).

Tanto el inicio precoz del tratamiento antibiótico como la indicación y momento de la cirugía influyen de manera decisiva a la hora de determinar el pronóstico. En el estudio de Varela Labarca *et al.*, la mortalidad intrahospitalaria tras la cirugía fue del 26% y estuvo asociada a la comorbilidad del paciente y severidad del proceso, sin embargo, la mortalidad al año no dependió de la gravedad inicial de la EI (73).

La mortalidad de las EIHCN es mayor por el retraso en el diagnóstico y en el inicio de tratamiento (6,17,78). También las EIRAS presentan peor pronóstico (22,24).

### 1.8.- Endocarditis por *Bartonella* spp. en España: introducción.

La frecuencia de EIHCN oscila entre 2,5 y 70% a nivel mundial (6,41,42), pero en España es del 15% según resultados de la cohorte GAMES, permaneciendo hasta el 9,1% de ellos sin diagnóstico a pesar del uso de técnicas distintas a los hemocultivos, como la PCR y la serología (4,21). La causa más frecuente de las EIHCN es el uso previo de antimicrobianos, seguida de que el causante sea un microorganismo intracelular, no cultivable o de “crecimiento fastidioso”, como es el caso de las endocarditis causadas por “patógenos especiales” como *C. burnetii*, *Bartonella* spp. y *T. whipplei* (13,32,36,37). El problema principal de las EIHCN es que la ausencia de diagnóstico microbiológico conlleva mayor mortalidad (79). Entre los distintos agentes identificables en las EIHCN se encuentra la bacteria *Bartonella* spp. que es un bacilo Gram-negativo intracelular perteneciente al subgrupo Alpha-2 del phylum Proteobacteria, que incluye más de 35 especies y 3 subespecies. Estas bacterias se transmiten a humanos por mordeduras y arañazos de animales como los gatos, entre otros, o por inoculación cutánea tras el rascado de las picaduras de las pulgas infectadas o heces de piojos (11). Además, en el siglo XX se pudo demostrar que la mosca de la arena



podía ser un vector competente para la transmisión de *B. bacilliformis* en Perú (80). Otros artrópodos, como las garrapatas, chinches y ácaros, se han postulado como vectores de *Bartonella* spp. en humanos, pero su implicación no ha podido ser demostrada.

Las *Bartonella* spp. se han asociado a un amplio espectro de patología en el ser humano. Por ejemplo, *B. bacilliformis* es el agente causal de la fiebre de Oroya, la verruga peruana y la enfermedad de Carrión, y solo genera enfermedad en la zona geográfica donde se encuentra su vector, que es en Sudamérica, concretamente, en Perú, Colombia y Ecuador. Otras especies como *B. quintana* se transmiten por piojos corporales, por lo que es una enfermedad asociada a escasas condiciones higiénicas y tiene una distribución mundial. Es también el agente de la fiebre de las trincheras, la angiomasia bacilar y la peliosis hepática en pacientes con infección por el VIH. Además, produce bacteriemia persistente, adenopatías crónicas y EIHCN (11,81). *B. henselae* es el agente más frecuentemente involucrado en la enfermedad por arañazo de gato en niños y adolescentes y tiene una distribución mundial. Existe un subgrupo de pacientes en los que la enfermedad por arañazo de gato se puede presentar como una enfermedad diseminada y grave con manifestaciones como la endocarditis, osteomielitis, hepatitis granulomatosa y abscesos hepatoesplénicos (82–86). Aparte de estas especies de *Bartonella* existen, al menos, otras 15 especies que se han asociado a patología en humanos.

En lo que respecta a las EI por *Bartonella* spp., al menos 8 especies distintas se han visto involucradas (*Bartonella elizabethae*, *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, *Bartonella koehlerae*, *Bartonella alsatica* y “*Candidatus Bartonella mayotimonensis*” entre otras) pero el 99% son causadas por *B. henselae* y *B. quintana* (87–95).

Hay pocas series de EI por *Bartonella* spp. y cuando se indaga sobre su epidemiología, distribución y características clínicas hay diferencias entre ellas (82,96–105).



# 2

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



### 2.1 Hipótesis

El correcto manejo de una infección potencialmente mortal precisa de un exhaustivo análisis y conocimiento del mismo. Dado que pueden existir diferencias epidemiológicas, clínico-microbiológicas y del curso clínico y manejo de las endocarditis infecciosas entre las diferentes Comunidades Autónomas y Hospitales, y en la Comunidad Autónoma de La Rioja no hemos analizado estas variables ni las hemos comparado con lo que sucede en el resto de España, nos proponemos analizar las características de esta grave afección en nuestro medio, para así, mediante la comparación con los datos generados en el resto del Estado, conocer las posibles áreas de mejora.

La Rioja es una Comunidad Autónoma uniprovincial con una población de 316.000 habitantes que es atendida en un Hospital Terciario de Referencia (con otros Hospitales dependientes) en el que se atienden, prácticamente, todos los casos de EI por lo que, la descripción de nuestra cohorte puede ser de interés por su homogeneidad y visión temporal.

### 2.2 Objetivo principal

El objetivo principal del presente estudio es conocer las características clínico-epidemiológicas y microbiológicas, así como las opciones terapéuticas utilizadas y, el curso clínico de la endocarditis infecciosa en la Comunidad Autónoma de La Rioja en el período comprendido entre 2008 y 2018.

### 2.3 Objetivos secundarios

- Conocer las características de las EI relacionadas con la asistencia sanitaria.
- Analizar las características de las EI por *Bartonella* spp. en España.



# 3

## METODOLOGÍA





### 3.1 ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA RIOJA 2008 – 2018

#### 3.1.1 Diseño del estudio

Estudio observacional en el que se analizan los datos clínico-epidemiológicos, microbiológicos, de manejo diagnóstico, terapéutico y del curso clínico de las EI diagnosticadas en el Hospital Universitario San Pedro de Logroño (HUSP) en el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2018. EL HUSP es el hospital de referencia de nuestra Comunidad para una población de 316.000 habitantes. Este estudio se enmarca en el Registro de endocarditis llevado a cabo por el Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa y cuenta con la aprobación de los Comités de Ética locales y regionales pertinentes (Comité Ético para la Investigación Clínica-Regional de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, código: 18/07; fecha: 11 enero 2008 y del Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja (CEICLAR), código: PI-19; fecha: 26 de febrero de 2008), y con la obtención de consentimiento informado de todos los pacientes.

#### 3.1.2 Población de estudio

Pacientes diagnosticados de EI en el HUSP desde el desde el 1 de enero 2008 al 31 de diciembre de 2018. Se incluyen las endocarditis de dispositivos de electroestimulación cardiaca.

#### 3.1.3 Criterios de inclusión:

- A. Pacientes mayores de 14 años.
- B. Endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados (39) y los criterios de las guías de manejo de la EI de la ESC de 2015 (17) (Figura 1).
- C. EI relacionados con DEC.

### 3. METODOLOGÍA

---

#### 3.1.4 Protocolo del estudio

##### 3.1.4.1 Recogida de datos

La información clínica referente a los antecedentes de los pacientes, manifestaciones clínicas al ingreso, complicaciones, evolución, técnicas diagnósticas y tratamiento fueron obtenidas de la historia clínica electrónica de cada paciente.

Se recogió el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes en el momento del diagnóstico.

Todos los episodios fueron clasificados en 3 grupos según la válvula o dispositivo afectado: EIVN, EIVP, EIADEC. Los casos de EI con afectación valvular combinada en la que había implicada una prótesis se clasificaron dentro de las EIVP.

##### 3.1.4.2 Historia clínica y exploración física

Fecha del episodio

Sexo

Edad

##### FACTORES DE RIESGO CARDIOLÓGICOS

- Cirugía cardíaca previa
- Antecedente de EI previa
- Cardiopatía predisponente
  - ◆ Prolapso de la válvula mitral: se produce cuando las valvas protruyen hacia el interior de la aurícula izquierda en el momento de la contracción ventricular, lo que a veces genera regurgitación de sangre a la aurícula. Se produce por la elongación excesiva de la válvula provocada por la

degeneración mixomatosa del tejido valvular. Esa degeneración es de origen genético, aunque aparece también en la carditis reumática, el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos.

- ◆ Cardiopatía reumática: los signos ecocardiográficos son fusión de comisuras, calcificaciones y engrosamiento de los velos, o engrosamiento, acortamiento y fusión de cuerdas tendinosas en el caso de la válvula mitral.
- ◆ Cardiopatía congénita: cualquier tipo de cardiopatía congénita como la comunicación interauricular o interventricular, la anomalía congénita de las válvulas auriculoventriculares, pulmonar o aórtica, el ductus arterioso persistente, la coartación aórtica y la válvula aórtica bicúspide.
- ◆ Valvulopatía degenerativa: en ausencia de enfermedad reumática conocida presentar en la ETT engrosamiento y calcificación de los velos aórticos, ausencia de fusión comisural, calcificación de la continuidad mitro aórtica y calcificación del anillo mitral posterior, con velos mitrales delgados y sin fusión comisural.
- ◆ Portador de prótesis valvular cardíaca
- ◆ Portador de DEC: implante previo de marcapasos o desfibrilador automático implantable.

#### FACTORES DE RIESGO NO CARDIOLÓGICOS

- Índice de comorbilidad de Charlson (CCI): cuantifica la comorbilidad el primer día del ingreso mediante la escala CCI que contempla 19 categorías de comorbilidad obtenidas a través de la anamnesis y/o de la revisión de la historia clínica

### 3. METODOLOGÍA

---

del paciente. A cada categoría se le asocia una ponderación basada en el riesgo de mortalidad a un año. La puntuación para cada enfermo es el resultado de la suma de los pesos de cada una de las entidades comórbidas contempladas en la escala.

- Consumo de alcohol: conducta de consumo que propicia trastornos psicológicos, del comportamiento y psicosociales. El consumo de riesgo se considera a partir de 30 gramos diarios en mujeres y 40 gramos diarios en hombres.
- Hepatopatía crónica: alteración persistente (más de 6 meses) de las pruebas de función hepática asociada a grados variables de necrosis hepatocelular, infiltrado inflamatorio y fibrosis hepática.
- Cirrosis: estadio final de la hepatopatía crónica caracterizada por la distorsión de la arquitectura hepática, con fibrosis del parénquima y aparición de nódulos de regeneración.
- Tabaquismo: consumo de tabaco en cantidad suficiente para generar dependencia o adicción. Se incluyen pacientes que habían abandonado el tabaco en los últimos 2 años.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): limitación crónica al flujo aéreo, poco reversible, asociada a una reacción inflamatoria crónica, debida principalmente al humo del tabaco.
- Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): factores que influyen en el desarrollo de una enfermedad cardiovascular. Se dividen en 2 grupos, modificables y no modificables. Los modificables son obesidad y sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol, HTA, dislipidemia, diabetes mellitus. Los no modificables son la edad, ser varón, tener antecedente familiar de enfermedad cardiovascular temprana, la microalbuminuria y el aumento de la proteína C reactiva.

### 3. METODOLOGÍA

---

- Hipertensión arterial (HTA): niveles de tensión arterial media por encima de 130/80 mm/ Hg (aunque los valores varían según el tipo de medición).
- Diabetes mellitus: conjunto de trastornos metabólicos que tienen como nexo común la hiperglucemia crónica. Esto puede derivar de defectos en la síntesis y secreción de insulina, en su acción sobre los tejidos o en ambos.
- Dislipemia: valores de colesterol total y/ o triglicéridos mayores de 200 mg/ dL, así como descenso de colesterol HDL por debajo de 40 mg/ dL en hombres y de 50 mg/ dL en mujeres.
- Cardiopatía isquémica: presentar o haber presentado alguna de las entidades derivadas del desequilibrio entre la demanda de oxígeno del miocardio y el aporte a través de las arterias coronarias.
- Fibrilación auricular: taquiarritmia más frecuente en la práctica clínica caracterizada por la despolarización auricular desorganizada con una contracción auricular ineficaz.
- Uso de antiagregantes: uso previo de ácido acetil salicílico, triflusal, clopidogrel, ticagrelor o ticlopidina.
- Uso de anticoagulantes: en este caso, los principales anticoagulantes usados y considerados en el estudio fueron el acenocumarol y la warfarina. No hubo ningún paciente que tomara alguno de los nuevos anticoagulantes.
- Insuficiencia renal crónica: deterioro progresivo de la función renal caracterizado por la presencia de alteraciones patológicas o marcadores de daño renal como proteinuria/albuminuria persistente o alteraciones de las pruebas de imagen con filtrado glomerular inferior a 60 mL/ min/ 1,73 m<sup>2</sup> o creatinina superior a 1,2 mg/ dL en mujeres y 1,4 mg/ dL en hombres.

### 3. METODOLOGÍA

---

- ACV: disfunción neurológica provocada por la alteración del flujo sanguíneo cerebral. Engloba desde el accidente isquémico transitorio hasta el ictus establecido.
- Enfermedad vascular periférica: antecedentes o síntomas relacionados con enfermedad arterial o venosa periféricas.
- Enfermedad neurológica no vascular: deterioro cognitivo, enfermedades desmielinizantes, enfermedades infecciosas del sistema nervioso central, epilepsia, mielopatías y neuropatías.
- Tratamiento inmunosupresor: cualquier tratamiento capaz de disminuir la inmunidad ya sea celular o humoral.
- Conectivopatía (o enfermedad autoinmune): cualquier enfermedad que afecta al tejido conectivo y que suele tener un carácter sistémico. Están incluidas el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica progresiva o esclerodermia, la enfermedad mixta del tejido conectivo, el síndrome de Sjögren, polimiositis y la dermatomiositis. Los pacientes con artritis reumatoide también se incluyeron en este grupo. Estas enfermedades se asocian con frecuencia a un trastorno inmunitario.
- Neoplasia activa: cualquier tipo de neoplasia de órgano sólido o hematológica en el momento del diagnóstico de la EI.
- Úlcera gastroduodenal: presentar o haber presentado herida circular u ovalada que aparece en la mucosa gástrica o duodenal por la acción del ácido y los jugos gástricos del estómago.
- UDVP: pacientes con antecedente de uso de drogas por vía parenteral.
- Manipulación dental: manipulación dental en los últimos 6 meses (extracciones o cirugía).

- Otras exposiciones o manipulaciones en el medio sanitario como puerta de entrada de la EI:
  - Manipulación digestiva: incluye cirugía y procedimientos endoscópicos con o sin toma de biopsia.
  - Manipulación urinaria: incluye cirugía y procedimientos con o sin toma de biopsia, sondaje vesical o colocación de catéter doble J.
  - Portadores de catéteres o antecedente de manipulación reciente de catéteres: pacientes portadores de catéteres intravenosos centrales, periféricos o intraarteriales utilizados con finalidad diagnóstica o terapéutica.
  - Hemodiálisis.
  - Desconocida: cuando no se ha podido establecer una puerta de entrada.

#### OTRAS CARACTERÍSTICAS ANALIZADAS

- EIVP precoz: endocarditis sobre prótesis cardiaca cuyos síntomas comienzan durante el primer año tras la intervención quirúrgica.
- EIVP tardía: endocarditis sobre prótesis cardiaca cuyos síntomas comienzan después del primer año de la intervención quirúrgica.
- EIADEC: pacientes con EI que presentan vegetación en los electrodos con o sin afectación valvular. Se excluyen los pacientes en los que solo hay infección en la bolsa del generador.
- EIRAS. Se analizan las características, evolución y pronóstico de las EIRAS. Las EIRAS han sido clasificadas en base lo siguientes criterios:
  - EIRAS nosocomial: aquella en la que aparecen síntomas pasadas 48 horas del ingreso hospitalario.

### 3. METODOLOGÍA

---

- EIRAS no nosocomial: la EI diagnosticada dentro de las primeras 48 horas de hospitalización con síntomas y signos desarrollados antes de la misma, en pacientes con:
  - 1) Relación con el hospital en los 30 días previos por tratamiento intravenoso, diálisis o cuidados domiciliarios;
  - 2) Hospitalización durante 2 o más días en los 90 días previos al diagnóstico de endocarditis;
  - 3) Estancia en residencia u hospital de larga estancia.
- El de repetición. A pesar de que un pequeño número de pacientes presentó más de un episodio de EI, para el análisis estadístico se tuvieron en cuenta los 135 episodios. Los casos de EI provocados por el mismo agente, dentro de los 6 primeros meses tras el episodio anterior, se clasifican como recidivas. Los casos de EI provocados por otro agente o en los que habían transcurrido más de 6 meses del episodio anterior se clasifican como recurrencia. Los casos en los que, tras haber identificado un agente, se produce un nuevo episodio de EI en los 6 primeros meses, pero no hay identificación del agente etiológico, se incluyen en recidivas.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Inicio de la clínica y retraso en el diagnóstico: tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología de la endocarditis hasta el momento de la atención hospitalaria.
- Fiebre: temperatura mayor de 38°C, acompañada o no de tiritona y/o afectación del estado general.
- Manifestaciones cardíacas: signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, bloqueos o soplos de nueva aparición.



### 3. METODOLOGÍA

---

- Manifestaciones cutáneas: nódulos de Osler, lesiones de Janeway, lesiones necróticas, lesiones hemorrágicas.
- Manifestaciones renales: insuficiencia renal aguda definida como un incremento de los niveles de creatinina basal mayor a 1,5 veces, absceso renal, hematuria macroscópica o proteinuria > 1.5 gr/ dL.
- Manifestaciones neurológicas: ACV isquémico o hemorrágico, meningitis o absceso cerebral.
- Manifestaciones respiratorias: neumonía radiológica; cuadro compatible con embolia séptica pulmonar con al menos 2 de los siguientes: dolor costal, hemoptisis, infiltrado alveolar o intersticial en la radiografía de tórax, cavitado o no.
- Síndrome constitucional: astenia, anorexia y pérdida de peso.
- Manifestaciones osteoarticulares: artralgias, mialgias, lumbalgia, artritis o espondilodiscitis.
- Manifestaciones abdominales: dolor abdominal, hemorragia abdominal, aneurismas micóticos, esplenomegalia.
- Soplo de nueva aparición: cuando conste por escrito que el paciente no tenía soplos y en la primera evaluación al ingreso tenga un soplo de regurgitación o continuo.
- Insuficiencia cardíaca: síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (disnea, astenia, edemas...) que debe acompañarse de signos como aumento de presión venosa yugular, crepitantes pulmonares, edema periférico, que son debidos a una alteración estructural y/o funcional del corazón que produce disminución del gasto cardíaco y/o aumento de las presiones intracardiacas, en reposo o con el ejercicio.
- Bacteriemia: presencia de bacterias viables en la sangre.
- Sepsis: disfunción orgánica aguda que entraña compromiso vital causada por una respuesta inflamatoria deletérea frente a una infección. En las escalas para su diagnóstico se valoran la función respiratoria mediante el cociente  $PaO_2/FiO_2$ , la función

### 3. METODOLOGÍA

---

hematológica mediante cuantificación plaquetaria, la función hepática mediante la cuantificación de la bilirrubina, la función hemodinámica mediante la medición de la tensión arterial media y la necesidad/dosis de drogas vasoactivas, la función renal mediante los niveles de creatinina y la diuresis y, la función neurológica mediante la escala de Glasgow.

- Shock séptico: coexistencia de hiperlactacidemia ( $> 2$  mmol/ L) e hipotensión refractaria a fluidoterapia adecuada que requiere fármacos vasopresores para mantener una presión arterial media superior a 65 mmHg en el contexto de sepsis. Es un tipo de shock distributivo.

#### 3.1.4.3 Pruebas complementarias

##### Pruebas microbiológicas

El protocolo diagnóstico microbiológico consistió en la realización de estudios encaminados a identificar el agente etiológico mediante:

- Hemocultivos: las muestras de sangre para hemocultivos fueron tomadas previamente a la instauración de tratamiento antibiótico (en la mayor parte de los casos). En caso de resultar negativos, se complementaron con otras pruebas diagnósticas.
- Serología: determinación de anticuerpos frente a *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Legionella* spp y *Brucella* spp.
- Realización de PCR en sangre (ARNr del gen 16S y específicas frente a *C. burnetii*, *Bartonella* spp. y *T. whipplei*).
- Realización de PCR en tejido valvular y/o de vegetación (ARNr del gen 16S y específicas frente a *C. burnetii*, *Bartonella* spp. y *T. whipplei*) en el caso de disponer de dicha muestra.
- Anatomía patológica en el caso de disponer de tejido valvular o vegetación.

#### **Pruebas de imagen**

En lo referente a las pruebas de imagen, se analizan los resultados de las ETT, ETE y otras pruebas de imagen como la FDG-PET-TC. También se cuantifica y analiza el número de pacientes a los que se le realizó colonoscopia.

- Hallazgos ecocardiográficos:
  - Vegetación: masa adherida a una de las válvulas o material intracardiaco, con ecogenicidad diferente a la de las estructuras adyacentes y con un movimiento errático e independiente de la válvula.
  - Absceso: engrosamiento de la región perianular de más de 10 mm de diámetro, con o sin ecolucencias en su interior, que puede adoptar una forma más o menos redondeada, sin flujo en su interior.
  - Pseudoaneurisma: cavidad perianular que comunica con la luz vascular, con flujo en su interior.
  - Fístula: comunicación entre las cámaras cardíacas y/o grandes arterias con flujo a su través y fenómeno de aceleración proximal.
  - Perforación: solución de continuidad en alguna de las valvas con flujo a su través y fenómeno de aceleración proximal.
  - Dehiscencia protésica: demostración de nueva regurgitación periprotésica de grado al menos moderado.
  - Insuficiencia valvular: se gradúa de forma semicuantitativa en tres grados (leve, moderado o severo).

### 3. METODOLOGÍA

---

#### 3.1.4.4 Complicaciones clínicas

Se describen los hallazgos que no han sido definidos en líneas anteriores.

- Insuficiencia cardiaca.
- Embolismos neurológicos: cualquier evento neurológico resultante de la embolia originada en el corazón consecuencia del estado protrombótico favorecido por la EI. Se analizan las características y evolución de los pacientes con EI y embolia neurológica.
- Otros embolismos: pulmonares, esplénicos, osteomusculares o en otras localizaciones.
- Infección persistente: hemocultivos persistentemente positivos, o fiebre de más de 5 días de duración junto con otros signos clínicos de mala evolución, a pesar del tratamiento antibiótico correcto y que no tengan otra justificación clínica.
- Insuficiencia renal aguda.

#### 3.1.4.5 Tratamiento

- El tratamiento se realizó siguiendo las guías de práctica clínica vigentes en cada momento.
- Se analizan la duración y el número de pacientes que completaron el tratamiento en hospitalización a domicilio.
- Al analizar la duración media del tratamiento, se considera que un paciente recibía tratamiento supresivo cuando llevaba en tratamiento al menos 6 meses.
- Para estratificar el pronóstico de los pacientes con EI e indicación quirúrgica se utilizan de referencia las escalas EuroSCORE (69). Los criterios para la indicación de cirugía fueron los siguientes:

- Cuando existía fallo cardíaco o la posibilidad de desarrollarlo en un corto espacio de tiempo.
- Cuando el proceso infeccioso no estaba controlado o la enfermedad estaba causada por un microorganismo con tratamiento antimicrobiano subóptimo.
- Cuando había una elevada probabilidad de que ocurrieran fenómenos embólicos, como la existencia de vegetación de gran tamaño.
- Se utilizan las siguientes definiciones:
  - Cirugía emergente: la que se realiza en las siguientes horas a la valoración del paciente, siempre menos de 24 horas.
  - Cirugía urgente: la que se realiza entre 1 y 7 días después de la valoración del paciente.
  - Cirugía electiva: la que se realiza de forma programada dentro de los 14 días después de la valoración del paciente.

#### 3.1.5 Seguimiento y análisis de mortalidad

El registro y análisis de mortalidad se realiza de forma retrospectiva analizando:

- Mortalidad intrahospitalaria: secundaria a las complicaciones cardíacas o extracardíacas, ocasionadas por la EI o por su tratamiento durante el ingreso.
- Mortalidad al año relacionada con la EI: secundaria a las complicaciones cardíacas o extracardíacas, ocasionadas por la EI o por su tratamiento tras el alta, durante el año siguiente al diagnóstico.
- Mortalidad al año por cualquier causa.

### 3. METODOLOGÍA

---

Definiciones relacionadas:

- Fallecimiento precoz: el que tiene lugar mientras el paciente está en espera de intervención quirúrgica.

#### 3.1.6 Análisis estadístico

La tasa de incidencia de EI se expresó en número de episodios por 100.000 habitantes-año, asumiendo que toda la población estaba en riesgo de desarrollar endocarditis.

A pesar de que un pequeño número de pacientes presentó más de un episodio de EI, para el análisis estadístico se tuvieron en cuenta los 135 episodios. Igualmente, para analizar los factores implicados se consideraron los 135 episodios no los 127 pacientes.

Para el análisis estadístico de las diferentes variables estudiadas, las cuantitativas fueron expresadas mediante mediana y rango intercuartílico (IQR) y las variables cualitativas mediante porcentajes. Las diferencias entre 2 grupos de pacientes fueron analizadas utilizando el test de X<sup>2</sup> o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test de la t de Student para variables cuantitativas no pareadas. Para comparar las diferencias entre los 3 grupos se utiliza el análisis de la varianza de un factor (ANOVA). Los valores de  $p \leq 0,05$  se consideraron significativos. Para evaluar qué variables se asociaban de forma independiente con la mortalidad, se construyó un modelo de regresión logística con aquellas variables que habían mostrado una asociación estadísticamente significativa en el análisis bivalente. Se retuvieron en el modelo final las variables con valores de  $p < 0,10$ . Los valores se expresaron en términos de odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC OR 95%). Para el análisis se utilizó el software SPSS 25.

### 3.2 ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA* SPP. EN ESPAÑA

#### 3.2.1 Población de estudio

La mayor parte de los casos de EI por *Bartonella* spp., analizados pertenecen al registro nacional de casos de EI de la cohorte GAMES, en la que participan más de 25 hospitales españoles (4 casos fueron aportados desde el Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), que no pertenece a la cohorte GAMES). Los datos para el estudio se recogieron de forma prospectiva mediante un cuestionario que recoge todos los datos epidemiológicos, clínicos, resultados analíticos, métodos de diagnóstico y tratamiento. Este cuestionario fue general para todas las EI y no específico para las EI por *Bartonella* spp., por lo que datos epidemiológicos específicos como el contacto con gatos o piojos, el consumo abusivo de alcohol y la situación de indigencia o pobreza extrema, se recogieron de forma individualizada de forma retrospectiva (al igual que los casos aportados por el Hospital Vall d'Hebron).

El registro GAMES cuenta con la aprobación pertinente del comité de ética (Comité Ético para la Investigación Clínica-Regional de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, code: 18/07; Date: January 11, 2008) y, los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado cuando entraron a formar parte de la cohorte GAMES.

#### 3.2.2 Definiciones

Las EI por *Bartonella* spp. se definieron según los criterios modificados de Duke (17,43). En nuestra práctica clínica el protocolo de rutina para las EIHCN, incluyó estudios serológicos para el diagnóstico de infecciones por *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Legionella* spp. y *Brucella* spp. En aquellos pacientes que eran intervenidos quirúrgicamente, se realizó PCR y/o cultivo de la válvula. Las pruebas moleculares para la determinación de *Bartonella* spp. se realizaron utilizando los genes *rpoB* y 16S rRNA (106,107) y posterior secuenciación. Para los estudios serológicos se utilizaron kits comerciales de inmunofluorescencia. Considerando las reacciones cruzadas entre *Bartonella* spp., la especie fue determinada

### **3. METODOLOGÍA**

---

cuando el resultado fue positivo solo para una especie o cuando había diferencias de al menos 3 títulos en la serología de una especie frente a la de otra especie.

#### **3.2.3- Análisis estadístico**

Para el análisis de los resultados, se utilizó el procesador SPSS, versión 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).



# 4

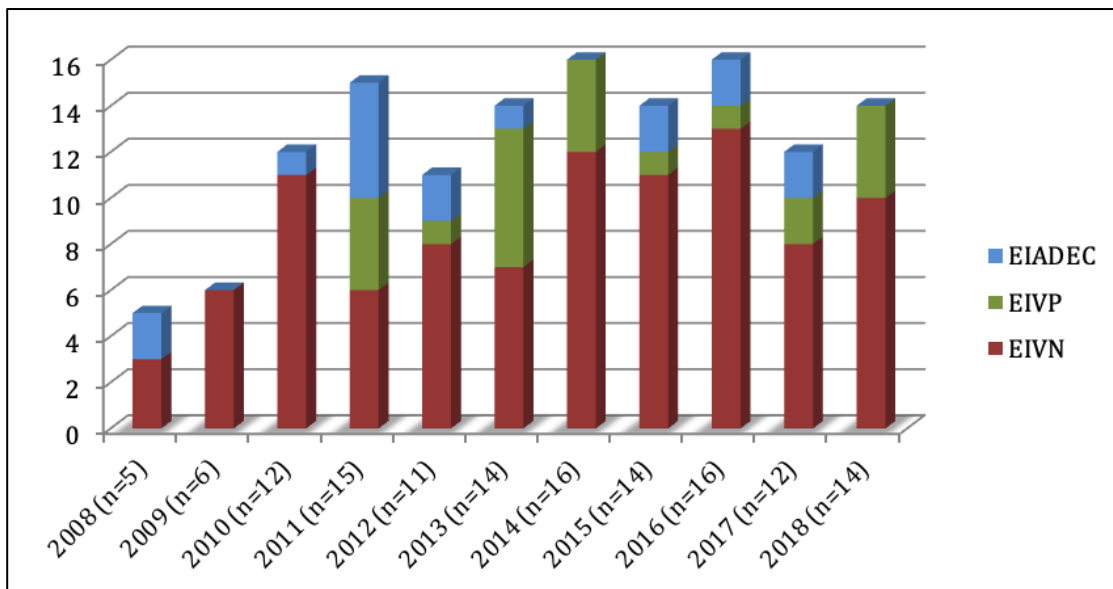
## RESULTADOS



4.1 ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA RIOJA 2008 -2018

4.1.1 Incidencia

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2018, se diagnosticaron 135 episodios de EI correspondientes a 127 pacientes, observándose un incremento progresivo hasta observar una estabilidad en los últimos años del estudio. La incidencia de EI en La Rioja ha aumentado de 1,6 a 4,5 por 100.000 habitantes y año en el período de estudio. En la figura 2 se muestra la distribución de los episodios por año diferenciando en función de que se trate de una EIVN, una EIVP o una EIADEC.



EIVN: EI sobre válvula nativa. EIVP: EI sobre válvula protésica. EIADEC: EI sobre dispositivo.

Figura 2. Distribución de episodios de EI por año.

4.1.2 Factores de riesgo

4.1.2.a Factores predisponentes no cardiológicos

La edad media de los pacientes fue de 67,7 años y la mediana 73; IQR 60-78 años. El 72% de los episodios se produjo en hombres (97/135) y el 28% en mujeres (38/135). Los antecedentes médicos de interés quedan recogidos en la tabla 1. La comorbilidad medida mediante el índice de Charlson ajustado por edad en el momento del ingreso fue de  $4,6 \pm 2,7$  (IQR 2,8-6,7).

## 4. RESULTADOS

Tabla 1. Datos epidemiológicos, antecedentes clínicos y factores de riesgo.

Antecedentes personales	Total (n=135)	EIVN (n=91)	EIVP (n=26)	EIADEC (n=18)	P
Edad	73 (60-78)	71 (56-78)	73 (60-78)	77,5 (71,5-81,2)	0,1
Sexo masculino	97 (72)	66 (72,5)	17 (65,4)	14 (77,8)	0,6
Índice de Charlson	4,6 (2,8-6,7)	3,8 (2,1-6,6)	4,6 (2,8-6,7)	4,9 (4,2-8)	0,1
Consumo de alcohol	18 (13,3)	15 (16,5)	2 (7,7)	1 (5,6)	0,3
Hepatopatía crónica	18 (13,3)	11 (12)	3 (11,5)	4 (22,2)	0,5
Cirrosis	9 (6,7)	6 (6,6)	3 (11,5)	0	0,3
Tabaquismo	21 (15,6)	16 (17,6)	2 (7,7)	3 (16,7)	0,5
EPOC	15 (11)	6 (6,6)	3 (11,5)	6 (33,3)	<b>&lt;0,01</b>
Cardiopatía predisponente	91 (67,4)	47 (51,6)	26 (100)	18 (100)	<b>&lt;0,01</b>
Prolapso mitral	10 (7,4)	10 (11)	0	0	0,09
Reumática	8 (6)	7 (7,7)	0	1 (5,6)	0,4
Congénita	8 (6)	7 (7,7)	1 (3,8)	0	0,6
Degenerativa	15 (11)	13 (14,3)	0	2 (11)	0,1
Portador de prótesis	37 (27,4)	8 (8,8)	26 (100)	3 (16,7)	<b>&lt;0,01</b>
Portador de DEC	28 (20,7)	3 (3,3)	7 (27)	18 (100)	<b>&lt;0,01</b>
El previa	10 (7,4)	3 (3,3)	4 (15,4)	3 (16,7)	<b>0,02</b>
FRCV	87 (64,4)	59 (64,8)	19 (73)	9 (50)	0,2
HTA	73 (54)	48 (52,7)	17 (65,4)	8 (44,4)	0,3
Diabetes mellitus	34 (25,2)	23 (25,3)	6 (23)	5 (27,8)	0,9
Dislipemia	46 (34)	33 (36,3)	8 (30,8)	5 (27,8)	0,7
Cardiopatía isquémica	23 (17)	14 (15,4)	)	3 (16,7)	0,6
Fibrilación auricular	42 (31)	27 (29,7)	8 (30,8)	7 (39)	0,7
Uso de antiagregantes	24 (17,8)	15 (16,5)	5 (19,2)	4 (22,2)	0,7
Uso de anticoagulantes	49 (36,3)	24 (26,4)	17 (65,4)	8 (44,4)	<b>&lt;0,01</b>
Insuficiencia renal crónica	43 (32)	27 (29,7)	9 (34,6)	7 (39)	0,7
Hemodiálisis	4 (3)	4 (4,4)	0	0	0,7
Accidente cerebrovascular	15 (11)	9 (10)	3 (11,5)	3 (16,7)	0,5
Enfermedad vascular periférica	3 (2,2)	3 (3,3)	0	0	0,7
Enfermedad neurológica no vascular	9 (6,7)	7 (7,7)	0	2 (11)	0,2
Tratamiento inmunosupresor	11 (8)	7 (7,7)	3 (11,5)	1 (5,6)	0,8
Conectivopatía	6 (4,4)	3 (3,3)	2 (7,7)	1 (5,6)	0,4
Neoplasia activa	13 (9,6)	8 (8,8)	4 (15,4)	1 (5,6)	0,6
Úlcera gastroduodenal	14 (10,4)	10 (11)	3 (11,5)	1 (5,6)	0,8
Manipulación dental	7 (5,2)	6 (6,6)	1 (3,8)	0	0,8

La edad y el índice de Charlson se expresan en mediana e IQR. Las variables cualitativas en número entero y porcentaje. EIVN: EI sobre válvula nativa. EIVP: EI sobre válvula protésica (incluye las EI con afectación simultánea de prótesis y válvula nativa). EIADEC: EI sobre dispositivo. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DEC: dispositivo de estimulación cardíaca. EI: endocarditis infecciosa. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. HTA: hipertensión arterial.

### **Infección por el VIH**

Solo hubo un paciente con infección por el VIH y EI sobre válvula mitral con prolapso e insuficiencia grave que desarrolló 2 episodios de EI.

### **Hepatopatía crónica y cirrosis hepática**

En nuestra serie en el 13,3% de los episodios (18/135) los pacientes presentaban hepatopatía crónica; de ellos el 50% (9/18) presentaban estado cirrótico antes de desarrollar EI y fallecieron el 77% (7/9).

### **Uso de drogas por vía parenteral**

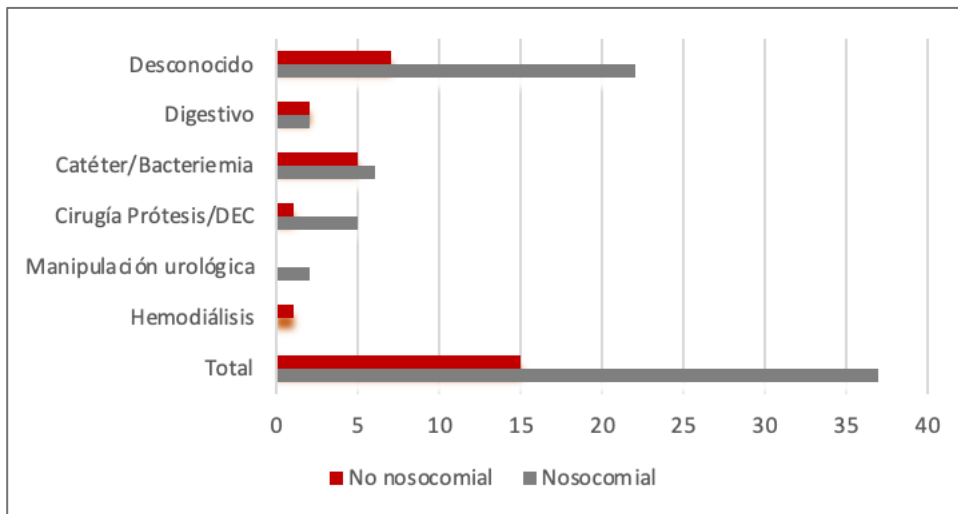
Durante el periodo estudiado no hubo casos de EI en pacientes con UDVP.

### **4.1.2.b Endocarditis relacionada con la asistencia sanitaria: factores de riesgo**

El 39,2% (53/135) de los episodios se relacionó con la asistencia sanitaria y de ellos, el 69,8% (37/53) fue de adquisición nosocomial. Como se muestra en la figura 3, la mayoría de las EIRAS en las que se identificó un posible foco, fueron secundarias a bacteriemias de origen en catéter o sin origen claro. Hubo 2 relacionadas con catéter periférico, 1 en paciente de hemodiálisis con catéter central y 2 eran pacientes oncológicos con catéter central.

## 4. RESULTADOS

---



**Figura 3. Foco de las endocarditis relacionadas con la asistencia sanitaria.**

En la tabla 2 se muestran los factores de riesgo asociados al desarrollo de EIRAS. La edad media de los pacientes con EIRAS fue de 74,6 años y la mediana 75 años; IQR 68,5-82. El 69,8% (37/53) fueron hombres. Los factores de riesgo relacionados fueron la edad, el riesgo cardiovascular (HTA y diabetes), la fibrilación auricular, el ser portador de DEC, la insuficiencia renal y el uso previo de antiagregantes o anticoagulantes. El modelo logístico multivariante mostró que la edad, ser portador de DEC, el uso de antiagregantes, el uso de anticoagulantes y la insuficiencia renal se asociaron de manera independiente con el desarrollo de EIRAS (Tabla 3).

## 4. RESULTADOS

Tabla 2. Datos epidemiológicos, antecedentes clínicos y factores de riesgo. de las EIRAS:

Factores de riesgo para EIRAS	Total (n=135)	EIRAS (n=53)	No EIRAS (n=82)	P
<b>Edad</b>	73(60-78)	75 (68,5-82)	68,5 (50,2-77)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Sexo masculino</b>	97 (72)	37 (69,8)	60 (73,2)	0,6
<b>Índice de Charlson</b>	4,6 (2,8-6,7)	5 (4-7,5)	3,7 (2-5,6)	0,2
<b>Consumo de alcohol</b>	18 (13,3)	5 (9,4)	13 (16)	0,3
<b>Hepatopatía crónica</b>	18 (13,3)	7 (13,2)	11 (13,4)	1
Cirrosis	9 (6,7)	3 (5,7)	6 (7,3)	1
<b>Tabaquismo</b>	21 (15,6)	8 (15)	13 (16)	1
<b>EPOC</b>	15 (11)	8 (15)	7 (8,5)	0,2
<b>Cardiopatía predisponente</b>	91 (67,4)	39 (73,6)	52 (63,4)	0,2
Prolapso mitral	10 (7,4)	2 (3,8)	8 (9,8)	0,3
Reumática	8 (6)	3 (5,7)	5 (6)	1
Congénita	8 (6)	1 (2)	7 (8,5)	0,1
Degenerativa	15 (11)	6 (11,3)	9 (11)	1
Portador de prótesis	37 (27,4)	19 (35,8)	18 (22)	0,1
Portador de DEC	28 (20,7)	17 (32)	11 (13,4)	<b>0,01</b>
<b>EI previa</b>	10 (7,4)	5 (9,4)	5 (6)	0,5
<b>FRCV</b>	87 (64,4)	41 (77,4)	46 (56)	<b>0,01</b>
<b>HTA</b>	73 (54)	35 (66)	38 (46,3)	<b>0,03</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	34 (25,2)	20 (37,7)	14 (17)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Dislipemia</b>	46 (34)	19 (35,8)	27 (33)	0,8
<b>Cardiopatía isquémica</b>	23 (17)	12 (22,6)	11 (13,4)	0,2
<b>Fibrilación auricular</b>	42 (31)	24 (45,3)	18 (22)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Uso de antiagregantes</b>	24 (17,8)	14 (26,4)	10 (12,2)	<b>0,04</b>
<b>Uso de anticoagulantes</b>	49 (36,3)	27 (51)	22 (26,8)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	43 (32)	25 (47,2)	18 (22)	<b>&lt;0,01</b>
Hemodiálisis	4 (3)	2 (3,8)	3 (2,4)	0,6
<b>Accidente cerebrovascular</b>	15 (11)	8 (15)	7 (8,5)	0,2
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	3 (2,2)	2 (3,8)	1 (1,2)	0,5
<b>Enfermedad neurológica no vascular</b>	9 (6,7)	4 (7,5)	5 (6)	0,7
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	11 (8)	6 (11,3)	5 (6)	0,3
<b>Conectivopatía</b>	6 (4,4)	2 (3,8)	4 (5)	1
<b>Neoplasia activa</b>	13 (9,6)	7 (13,2)	6 (7,3)	0,3
<b>Úlcera gastroduodenal</b>	14 (10,4)	6 (11,3)	8 (9,8)	0,7
<b>Manipulación dental</b>	7 (5,2)	2 (3,8)	5 (6)	0,7

El relacionada con la asistencia sanitaria. La edad y el índice de Charlson se expresan en mediana e IQR. Las variables cualitativas en número y porcentaje. EIVN: El sobre válvula nativa. EI: endocarditis infecciosa. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DEC: dispositivo de estimulación cardíaca. EI: endocarditis infecciosa. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. HTA: hipertensión arterial.

## 4. RESULTADOS

**Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariante de factores de riesgo para EIRAS.**

	OR cruda	OR ajustada
Edad	1,07 (1,03:1,11)	1,04 (1,01:1,08)
Portador de DEC	3,05 (1,29:7,18)	2,27 (0,86:5,97)
Uso de antiagregantes	2,58 (1,05:6,35)	2,66 (0,89:7,94)
Uso de anticoagulantes	2,82 (1,36:5,86)	2,70 (1,14:6,85)
Insuficiencia renal	3,17 (1,49:6,72)	2,24 (0,96:5,20)

DEC: dispositivo de estimulación cardiaca. En la tabla solo se muestran las variables del modelo logístico múltiple que tuvieron asociación significativa con la variable de respuesta EIRAS.

### 4.1.2.c Factores predisponentes cardiológicos

En nuestra serie, el 67,4% (91/135) de los pacientes presentaron cardiopatía predisponente para EI siendo las valvulopatías degenerativas las más frecuentes, después de ser portador de prótesis valvular o DEC (Tabla 1).

Las valvulopatías congénitas sobre las que se produjo EI fueron predominantemente válvulas aórticas bicúspides (5/8); el resto fueron una comunicación interauricular (CIA) intervenida, una comunicación interventricular intervenida y una coartación aórtica intervenida.

Las válvulas afectadas con más frecuencia fueron la mitral 47,4% (64/135) seguida de la aórtica 45,2% (61/135). La afectación simultánea de ambas se produjo en el 9,6% (13/135) de los casos (Tabla 5).

El 67,4% (91/135) de las EI se produjeron sobre válvulas nativas: 57% (52/91) sobre válvula mitral; 47,3% (43/91) sobre válvula aórtica; 4,4% (4/91) sobre tricúspide. En el 8,8% (8/91) de los episodios de EI hubo afectación combinada de varias válvulas nativas (Tabla 5).

El 19,2% (26/135) de los episodios de EI se produjeron sobre válvulas protésicas: 46% (12/26) sobre prótesis mitral; 69,2% (18/26) sobre prótesis aórtica. En el



## 4. RESULTADOS

7,7% (2/26) se afectaron simultáneamente prótesis aórtica y prótesis mitral y, en el 11,5% (3/26) se afectaron prótesis y válvulas nativas al mismo tiempo (Tabla 5). Además, hubo una endocarditis sobre implante de CIA. El 53,8% (14/26) de las EIVP fueron tardías.

En el 20,7% (28/135) de los episodios, los pacientes eran portadores de DEC, 24 MCP y 4 DAI. Hubo 13,3% EIADEC (18/135), 11 sin afectación valvular (solo cable) y 7 con afectación de la válvula tricúspide (una de ellas además con afectación de la válvula aórtica) (Tabla 5). El 60% (11/18) de ellas se relacionaron con la asistencia sanitaria, el 38,8% (7/18) de los casos de EIADEC se produjo durante el primer año post-implante o tras el recambio del generador y el 27,7% (5/18) ocurrieron en 2011.

Hubo 8 pacientes que presentaron recurrencias o recaídas como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4. El recurrentes o recidivantes.**

	Recurrencia	Recidiva	Etiología	Exitus
1	Si*	No	<i>Staphylococcus aureus</i>	No
2	No	Si	<i>Enterococcus faecalis</i>	No
3	No	Si	<i>Staphylococcus aureus</i> – No identificado	No
4	Si (2*)	No	<i>Staphylococcus epidermidis</i> - No identificado	No
5	Si	No	NI- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	No
6	No	Si (3)	<i>Streptococcus agalactiae</i> - No identificado (2)	Si
7	Si	No	<i>Streptococcus oralis</i> - <i>Coxiella burnetii</i>	Si
8	Si	No	<i>Staphylococcus aureus</i> (2)	Si

\*Primer episodio fuera el estudio.

## 4. RESULTADOS

Tabla 5. Características de las EI en La Rioja: clínica, localización, etiología, hallazgos ecocardiográficos, complicaciones clínicas, indicación y criterios para la cirugía.

	Total (n=135)	EIVN (n=91)	EIVP (n=26)	EIADEC (n=18)	p
<b>Inicio de clínica (duración)</b>	6 (1-21)	5,5 (2-21)	6 (1-21)	4 (1-16,2)	0,7
<b>Presentación clínica</b>					
Fiebre	99 (73,3)	65 (71,4)	19 (73)	15 (83,3)	0,6
Soplo	54 (40)	38 (41,8)	12 (46,2)	4 (22,2)	0,2
<b>Válvula afectada</b>					
Aórtica	61 (45,2)	43 (47,3)	18 (69,2)	0	<0,01
Mitral	64 (47,4)	52 (57)	12 (46,2)	0	<0,01
Tricúspide	11 (8)	4 (4,4)	0	7 (39)	<0,01
Varias válvulas*	13 (9,6)	8 (8,8)	5 (19,2)	0	0,09
<b>Endocarditis infecciosa</b>					
Definida	114 (84,4)	77 (84,6)	22 (84,6)	15 (83,3)	1
Posible	21 (15,6)	14 (15,4)	4 (15,4)	3 (16,7)	1
<b>Etiología</b>					
<i>Staphylococcus</i> spp.	58 (43)	37 (40,7)	11 (42,3)	10 (55,6)	0,5
<i>S. aureus</i>	36 (26,7)	28 (30,8)	3 (11,5)	5 (27,8)	0,19
SAMS	28 (20,7)	22 (24,2)	3 (11,5)	3 (16,7)	0,4
SARM	8 (6)	6 (6,6)	0	2 (11)	0,2
ECN	22 (16,3)	9 (10)	8 (30,8)	5 (27,8)	0,01
EGV	20 (14,8)	18 (19,8)	1 (3,8)	1 (5,6)	0,07
<i>S. gallolyticus</i>	5 (3,7)	4 (4,4)	0	1 (5,6)	0,6
<i>E. faecalis</i>	15 (11)	10 (11)	3 (11,5)	2 (11)	1
<i>Candida</i> spp.	2 (1,5)	1 (1)	0	1 (5,6)	0,2
Patógenos especiales**	5 (3,7)	4 (4,4)	0	1 (5,6)	0,6
Bacilos Gram negativos	2 (1,5)	1 (1)	1 (3,8)	0	0,5
Otros microorganismos	8 (6)	6 (6,6)	0	2 (11)	0,2
Polimicrobiana***	3 (2,2)	0	3 (11,5)	0	<0,01
Hemocultivos negativos	23 (17)	13 (14,3)	6 (23)	4 (22,2)	0,4
No identificado	17 (12,6)	9 (10)	6 (23)	2 (11)	0,2
Antibiótico previo hemocultivo	36 (26,7)	21 (23)	9 (34,6)	6 (33,3)	0,4
<b>Ecocardiograma transtorácico</b>	135 (100)	91 (100)	26 (100)	18 (100)	
<b>Ecocardiograma transesofágico</b>	130 (96,3)	88 (96,7)	26 (100)	16 (89)	0,17
Vegetaciones	133 (98,5)	89 (97,8)	26 (100)	18 (100)	1
Más de 1 cm	67 (49,6)	48 (52,7)	12 (46,2)	7 (39)	0,5
Abscesos y otras complicaciones	42 (31)	21 (23)	13 (50)	8 (44,4)	0,01

## 4. RESULTADOS

Tabla 5 (cont). Características de las EI en La Rioja: clínica, localización, etiología, hallazgos ecocardiográficos, complicaciones clínicas, indicación y criterios para la cirugía.

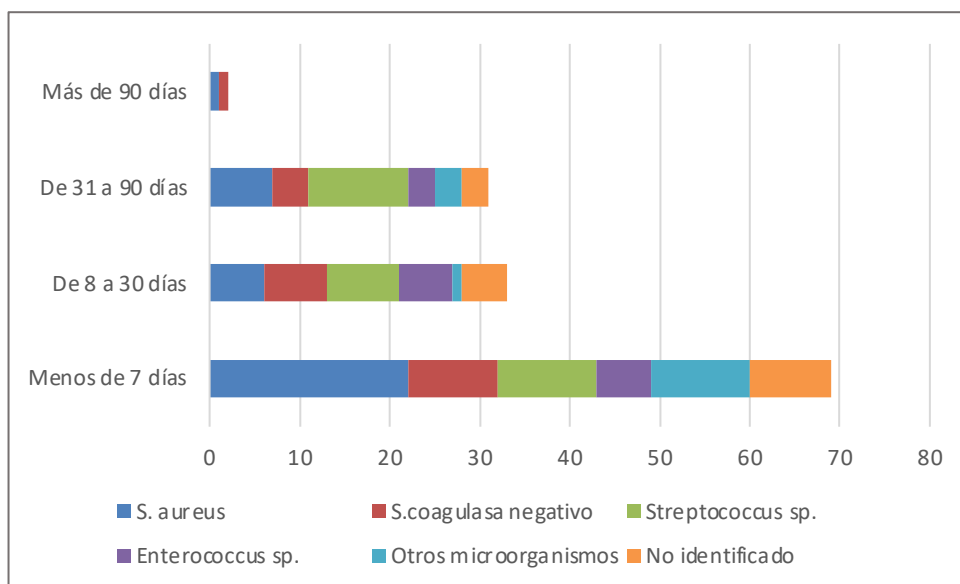
	Total (n=135)	EIVN (n=91)	EIVP (n=26)	EIADEC (n=18)	p
<b>Complicaciones clínicas</b>	85 (63)	58 (63,7)	18 (69,2)	9 (50)	0,4
Insuficiencia cardíaca	30 (22,2)	19 (21)	8 (30,8)	3 (16,7)	0,5
Embolismos neurológicos	20 (14,8)	14 (15,4)	5 (19,2)	1 (5,6)	0,4
Otros embolismos	10 (7,4)	8 (8,8)	0	2 (11)	0,2
Infección persistente	8 (6)	5 (5,5)	2 (7,7)	1 (5,6)	0,8
Insuficiencia renal	23 (17)	10 (11)	9 (34,6)	4 (22,2)	<b>0,01</b>
<b>Antibióterapia (duración)</b>	42 (20-42)	42 (14-42)	42 (20-42)	42 (42-45,5)	0,13
<b>Cirugía</b>					
Indicada	104 (77)	60 (66)	26 (100)	18 (100)	<b>&lt;0,01</b>
Realizada	71 (52,6)	45 (49,5)	12 (46,2)	14 (77,8)	0,07
<b>Criterios para la cirugía</b>					
Insuficiencia cardíaca	23 (17)	12 (13,2)	8 (30,8)	3 (16,7)	0,13
Embolismos	16 (12)	12 (13,2)	3 (11,5)	1 (5,6)	0,8
Infección persistente	7 (5,2)	4 (4,4)	2 (7,7)	1 (5,6)	0,7
Vegetación de más de 1 cm	67 (49,6)	48 (52,7)	12 (46,2)	7 (39)	0,5
<b>Pronóstico</b>					
Mortalidad intrahospitalaria	46 (34)	29 (32)	13 (50)	4 (22,2)	0,12
Mortalidad relacionada al año	49 (36,3)	31 (34)	14 (53,8)	4 (22,2)	0,07
Mortalidad total al año (por cualquier causa)	53 (39,3)	32 (35,2)	16 (61,5)	5 (27,8)	<b>0,02</b>

La duración desde el inicio de los síntomas y la duración del tratamiento antibiótico se expresan en mediana e IQR. EIVN: EI sobre válvula nativa; EIVP: EI sobre válvula protésica (incluye las EI con afectación simultánea de prótesis y válvula nativa); EIADEC: EI sobre dispositivo. SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* meticilina resistente. ECN: Estafilococo coagulasa negativo. EGV: estreptococo del grupo "viridans". ETE: ecocardiograma transesofágico. \*Varias válvulas afectadas: combinadas nativas (8), combinadas nativas y protésicas o de 2 prótesis (5). \*\*Patógenos especiales: *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp. \*\*\*Polimicrobiana: *S. epidermidis* y *C. parapsilosis* en hemocultivo (1), *E. coli* y *S. salivarius* en hemocultivo (1), SAMS en hemocultivo con *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacter cloacae* en prótesis (1)

## 4. RESULTADOS

### 4.1.3 Manifestaciones clínicas

En el 51% (69/135) de los episodios los síntomas aparecieron en la semana previa al diagnóstico. En el 24,4% (33/135) entre la segunda semana y el mes previo. En el 23% (31/135) entre uno y 3 meses, y en el 1,4% (2/135) los síntomas estuvieron presentes durante más de 3 meses antes del diagnóstico. En la figura 4 se representa la relación de microorganismos según el momento de aparición de los síntomas. La mediana de días entre el inicio de la clínica y el diagnóstico fué de 6 días (IQR 1-21).



**Figura 4. Microorganismo causal según el momento de inicio de síntomas.**

La forma de presentación clínica fue muy variable, siendo la fiebre la manifestación objetivada en la mayor parte de los episodios (73,3%; 99/135). La duración media de la fiebre antes del diagnóstico fue de 14,5 días ( $\pm$  23,7) con una mediana 4 días (IQR 1-15).

Los síntomas cardiacos (insuficiencia cardiaca) y neurológicos (ACV isquémico y/o hemorrágico) aparecieron en el 26% (35/135) y el 11% (15/135) respectivamente. El síndrome constitucional fue la forma de presentación de 21 episodios (15,5%). Las manifestaciones articulares aparecieron en el 8,8% (12/135): artralgias 6, espondilodiscitis 4 y artritis 2. Se objetivaron lesiones

## 4. RESULTADOS

---

cutáneas en el 3,7% (5/135): 2 con lesiones de Janeway; 2 nódulos de Osler y 1 paciente con lesiones de Janeway y nódulos de Osler. El 5% (7/135) refería dolor abdominal (en un caso por oclusión intestinal). En el 3% (4/135) se constató esplenomegalia. El 3,7% (5/135) presentó manifestaciones respiratorias compatibles con un proceso infeccioso (en un caso con infiltrados pulmonares). En un solo caso la EI se presentó como un cuadro de shock séptico.

La presencia de soplo de nueva aparición se constató en el 40% (54/135) de los casos. El 25% (34/135) presentaba soplo previo sin que se describieran modificaciones del mismo.

### 4.1.4 Microbiología

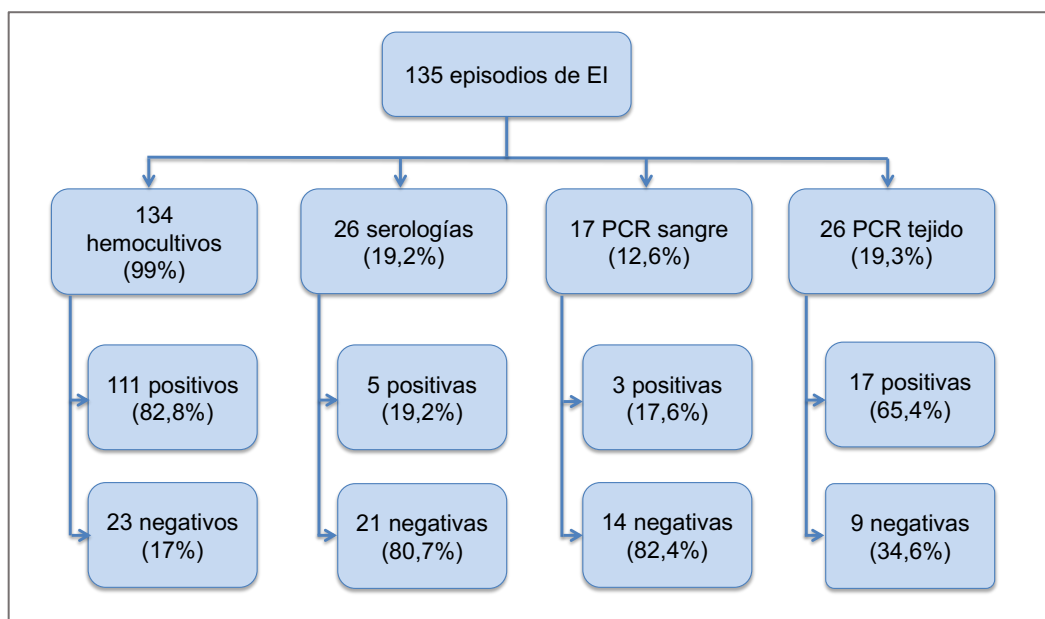
Se realizaron hemocultivos en 134 episodios y, de éstos, resultaron positivos el 82,8% (111/134) (Figura 5).

En el 26,6% (36/135) de los episodios se administraron antibióticos antes de la extracción de los hemocultivos, y de éstos, el 30,5% (11/36) fueron negativos ( $p = 0,01$ ).

En el 47,8% (11/23) de los episodios en los que los hemocultivos resultaron negativos, se pudo constatar presión antibiótica previa a su extracción. Se identificó el agente etiológico en el 87,4% (118/135) de los episodios (Tabla 5).

En el 43% de los casos, los agentes etiológicos identificados fueron estafilococos (58/135). En 36 casos se aisló *S. aureus* y en 22 ECN. De las 36 EI por *S. aureus*, 28 fueron EIVN, 3 EIVP, 5 EIADEC. De las 22 EI por ECN, 9 fueron EIVN, 8 EIVP y 5 EIADEC. De los 36 casos de EI por *S. aureus*, 8 fueron cepas meticilin resistentes. Entre los ECN, se aislaron dos *S. lugdunensis*.

## 4. RESULTADOS



**Figura 5. Pruebas microbiológicas usadas para el diagnóstico etiológico.**

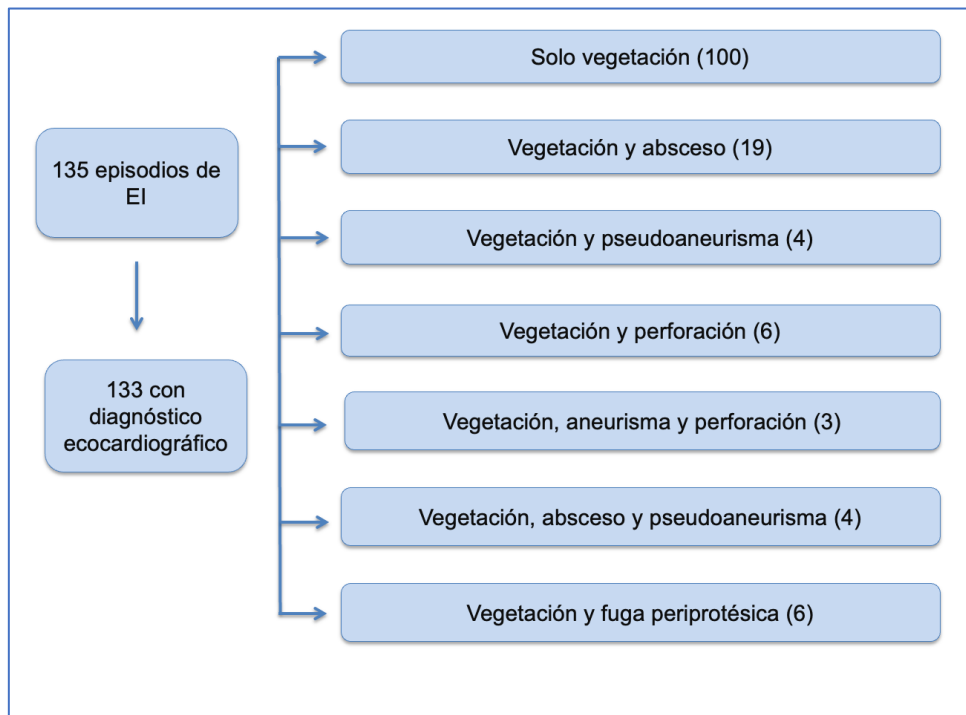
Los estreptococos fueron los segundos agentes etiológicos más frecuentes, aislándose en el 18,5% (25/135) de los episodios. Veinte episodios fueron causados por EGV, 3 de ellos con sensibilidad intermedia a la penicilina. Hubo 5 episodios de EI por *S. gallolyticus*.

Los enterococos fueron los patógenos causales en 15 episodios (11%). Todos fueron *E. faecalis* sensibles a ampicilina. Hubo 2 EI fúngicas por *Candida* spp., una de ellas por *C. albicans* en un paciente cirrótico y la otra por *C. parapsilosis* en un paciente en hemodiálisis. Hubo 3 episodios de EI de etiología polimicrobiana. De las EI por patógenos especiales hubo 2 EI por *C. burnetii*, 2 por *T. whipplei* y 1 por *Bartonella* spp. Los microorganismos aislados con más frecuencia en las EIVN fueron *S. aureus*, en las EIVP los ECN y en las EIADEC los *S. aureus* y los ECN.

De los 23 episodios de EIHCN (17%), 11 habían recibido antibióticos (47,8%) y en 1 de ellos se consiguió identificar el microorganismo causal, *C. burnetii*, mediante serología y PCR de tejido valvular. Del resto de EIHCN sin presión antibiótica, se identificaron: 1 *C. burnetii* (criterios serológicos), 2 *T. whipplei* (PCR de tejido valvular), 1 *Bartonella* spp. (criterios serológicos) y 1 *S. epidermidis* (PCR de tejido valvular). En 17 episodios no se identificó el agente causal (Tabla 5).

### 4.1.5 Hallazgos ecocardiográficos

Se realizó ETT en los 135 episodios (100%) y ETE en 130 episodios (96,3%). Los resultados ecocardiográficos mostraron signos y/o lesiones compatibles con el diagnóstico de EI en 133 (98,5%) de los ETT y en 129 (95,5%) de los ETE. Los hallazgos principales fueron vegetaciones en el 98,5% (133/135) de los episodios, siendo vegetaciones aisladas en el 74% (100/135). Los abscesos perivalvulares y otras complicaciones como aneurismas, fístulas y fugas periprotésicas se encontraron en el 31% (42/135) de los episodios (Figura 6).



**Figura 6. Tipo de lesión ecocardiográfica.**

Hubo 5 casos en los que no se determinó el tamaño de la vegetación. En el 44,3% (59/133) de los casos fue menor de 10 mm, en el 52,6% (70/133) fue mayor de 10 mm y en el 20,3% (27/133) fue mayor de 20 mm.

En 5 episodios no se realizó ETE. En 1 porque en el ETT se veían vegetaciones en el cable del marcapasos y directamente se procedió al recambio; en 3 episodios porque los pacientes presentaban gran deterioro físico y en otro episodio porque el paciente rechazó realizarse esta prueba.

## 4. RESULTADOS

---

### 4.1.6 Otras pruebas diagnosticas

#### FDG- PET-TC

Se solicitó FDG- PET-TC en 17 pacientes y esta prueba resultó congruente con el diagnóstico en 5 episodios; 2 fueron EIVP (1 mitral y 1 aórtica) y 3 EIVN (sobre válvula aortica). Solo en un caso la vegetación fue mayor de 1 cm.

#### COLONOSCOPIA

Se realizó colonoscopia en el 7,4% de los episodios (10/135). No se objetivó patología colorrectal en ninguno de los pacientes con EI por *S. gallolyticus*. Uno de los pacientes con EI por *E. faecalis* tenía el antecedente de neoplasia colorrectal antes de que se produjera la infección y en otro, el hallazgo de la colonoscopia fue una colitis isquémica. El resto de colonoscopias realizadas a los pacientes con EI fueron negativas.

### 4.1.7 Complicaciones clínicas

Se produjeron complicaciones clínicas en el 63% (85/135) de los episodios. Las principales complicaciones quedan reflejadas en la tabla 5. Las más frecuentes fueron la insuficiencia cardiaca en el 22,2% (30/135) y los fenómenos embólicos en el mismo porcentaje, seguidas de la insuficiencia renal en el 17% (23/135).

De los fenómenos embólicos no neurológicos, 3 fueron embolias pulmonares, 3 embolias periféricas y 4 espondilodiscitis. En 20 episodios del total (14,8%) hubo afectación neurológica: 15 fueron infartos cerebrales, 1 absceso y 4 hemorragias parenquimatosas. El sexo masculino se comportó como factor protector de padecer embolias neurológicas. *S. aureus* fue el agente etiológico en el 40% de los episodios. La mortalidad en los casos de embolia neurológica fue significativamente mayor (Tabla 6). Se realizó cirugía de recambio valvular en 8 de los episodios con afectación del SNC y ésta se realizó con carácter emergente en 3 casos y urgente en 1. Fallecieron 3 pacientes tras la intervención.



## 4. RESULTADOS

Tabla 6. Características de los pacientes con EI y embolia en el SNC.

	Sin afectación neuroológica (n=115)	Afectación neurológica (n=20)	p
Edad	73 (60-79)	73 (63,7-76,7)	0,3
Sexo masculino	87 (75,7)	10 (50)	<b>0,03</b>
El sobre válvula mitral*	54 (47)	10 (50)	0,8
El sobre válvula aórtica*	90 (78,3)	18 (90)	0,3
<i>S. aureus</i>	28 (24,3)	8 (40)	0,2
ECN	19 (16,5)	3 (15)	1
EGV	18 (15,7)	2 (10)	0,7
<i>E. faecalis</i>	12 (10,4)	2 (15)	0,4
No identificado	13 (11,3)	4 (20)	0,2
Vegetación de más de 1 cm	56 (48,7)	11 (55)	0,6
Cirugía realizada	63 (55)	8 (40)	0,2
Éxitus	30 (26)	12 (60)	<b>&lt;0,01</b>

\*En 11 episodios hubo afectación de válvula aórtica y mitral simultáneamente

En 36 episodios (26,7%) se produjeron otro tipo de complicaciones como hemotórax, neumotórax, hemopericardio, neumonía, síndrome hemofagocítico o rotura de aneurisma abdominal. En 26 episodios (19,3%) hubo más de una complicación.

### 4.1.8 Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico y la duración media del mismo fue de 44,4 días (mediana 42 días; IQR 20-42) (Tabla 5).

La indicación de cirugía estuvo presente en 104 (77%) de los episodios, si bien solo se realizó en 71 episodios (52,6%) (Figura 7). Los motivos por los que no se llevó a cabo la cirugía fueron: fallecimiento precoz en el 40,6% (13/32), alto riesgo para la cirugía en el 53% (17/32) y por rechazo por los pacientes en el 9,3% (3/32).

En el 26% de los episodios (35/135) el tratamiento se completó en hospitalización a domicilio.

## 4. RESULTADOS

---

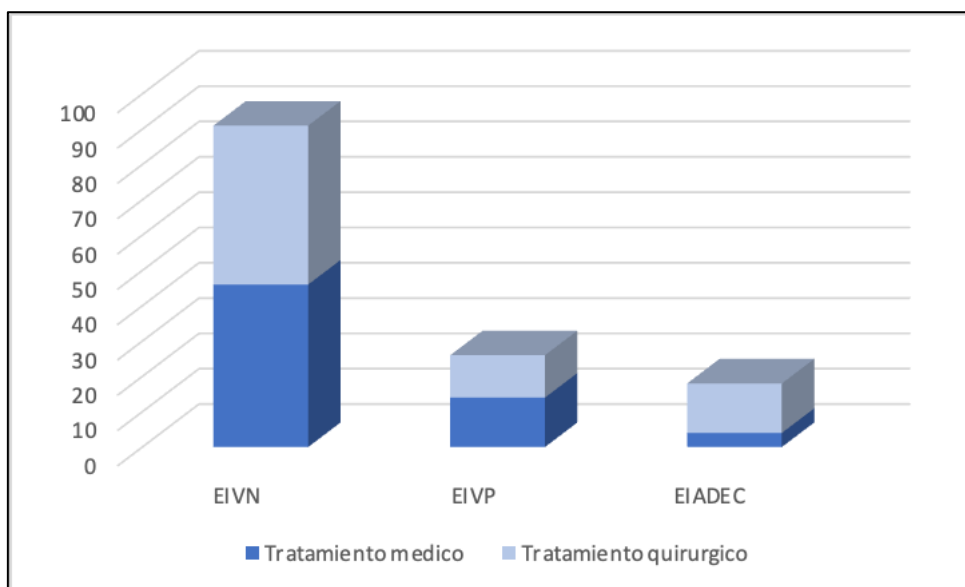


Figura 7. Tratamiento de las endocarditis.

En la tabla 7 se detallan las características de los pacientes en función de la indicación de cirugía y de si se realizó. A destacar una mayor mortalidad en los pacientes que tenían indicación quirúrgica y no llegaron a intervenir. Se produjeron complicaciones postquirúrgicas en 23 episodios siendo las más frecuentes: insuficiencia cardíaca (n=8), complicaciones hemorrágicas (n=5), ictus (n=4) y sepsis (n=4). En 4 de ellos se produjo más de una complicación. De los 33 pacientes con indicación de cirugía que no fueron intervenidos a pesar de la indicación, fallecieron 26 (78,8%). En la tabla 7 se describen las características de estos pacientes. Hubo diferencias significativas en los 2 grupos con respecto a la edad, el índice de Charlson, el que se tratara de una EIRAS, que fueran EIVP, que el agente etiológico fuera *S. aureus* y la presencia de insuficiencia cardíaca y embolismos neurológicos.

## 4. RESULTADOS

Tabla 7. Clasificación y características de los pacientes según indicación quirúrgica y realización o no de la misma.

	Total (n=104)	Cirugía indicada no realizada (n=33)	Cirugía realizada (n=71)	p
<b>Edad</b>	73 (59,5-78,7)	78 (69-82)	70 (53-76)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Sexo masculino</b>	73 (70,2)	23 (69,7)	50 (70,4)	1
<b>Índice Charlson</b>	4,5 (3-5,9)	5 (4,4-7,5)	3,6 (2,1-5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>EIVN</b>	60 (57,7)	15 (45,4)	45 (63,3)	0,1
<b>EIVP</b>	26 (25)	14 (42,4)	12 (17)	<b>&lt;0,01</b>
<b>EIADEC</b>	18 (17,3)	4 (12)	14 (19,7)	0,4
<b>EIRAS</b>	44 (42,3)	21 (63,6)	23 (32,4)	<b>&lt;0,01</b>
<b>S. aureus</b>	27 (26)	13 (39,4)	14 (19,7)	<b>0,05</b>
<b>Vegetación de más de 1 cm</b>	55 (53)	17 (51,5)	38 (53,5)	1
<b>Abscesos y otras complicaciones</b>	41 (39,4)	12 (36,4)	29 (40,8)	0,6
<b>Complicaciones</b>	71 (68,3)	27 (81,8)	44 (62)	0,07
Insuficiencia cardiaca	24 (23)	12 (36,4)	12 (17)	<b>0,04</b>
Embolismos neurológicos	18 (17,3)	10 (30,3)	8 (11,3)	<b>0,02</b>
Infección persistente	8 (7,7)	4 (12)	4 (5,6)	0,4
Insuficiencia renal	19 (18,3)	9 (27,3)	10 (14)	0,1
<b>Éxito</b>	42 (40,4)	26 (78,8)	16 (22,5)	<b>&lt;0,01</b>

EIVN: El sobre válvula nativa; EIVP: El sobre válvula protésica; EIADEC: Al sobre dispositivo; EIRAS: El relacionada con la asistencia sanitaria

### 4.1.9 Pronóstico

#### Mortalidad global

La mortalidad global, ajustada al número de episodios en nuestra serie, fue del 39,3% (53/135) e incluyó el seguimiento de los pacientes hasta los 12 meses después del alta (Tabla 5 y tabla 8).

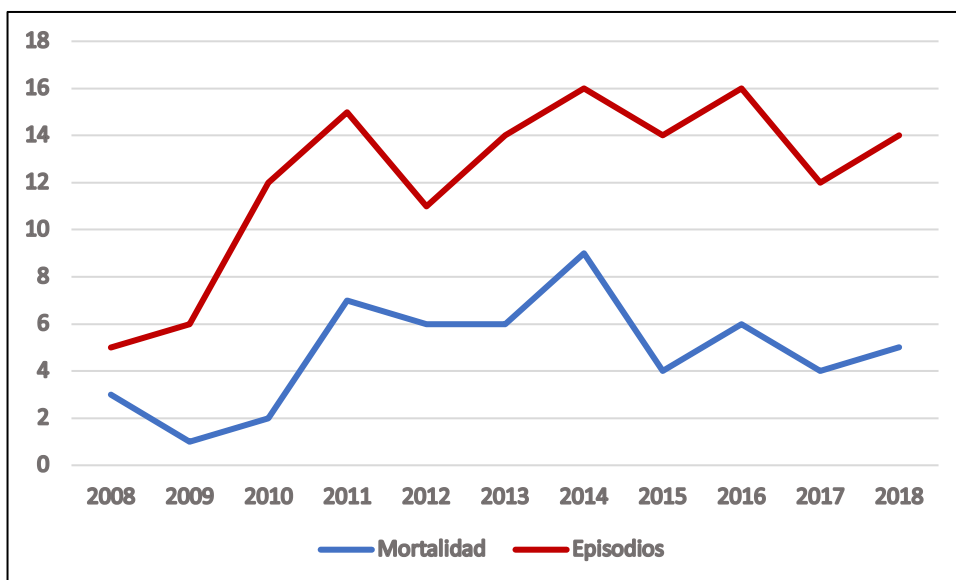
La distribución de la mortalidad por años queda reflejada en la figura 8.

Los factores relacionados con mayor mortalidad fueron la edad, el índice de Charlson, que la EI se produjera sobre una valvulopatía degenerativa, ser portador de prótesis valvular, tener algún factor de riesgo cardiovascular, la HTA, la fibrilación auricular, el uso de anticoagulantes, la insuficiencia renal, que fuera una EIVP, la presencia de complicaciones en general y de afectación neurológica, insuficiencia cardiaca, el desarrollo de insuficiencia renal o de infección persistente de forma individual y, el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas. El sexo masculino, que se realizara la cirugía cuando estaba

## 4. RESULTADOS

---

indicada y que ésta se realizara de forma electiva fueron factores protectores (Tabla 8).



**Figura 8. Mortalidad por episodios y año.**

El modelo logístico mostró que las variables que se asociaron de manera independiente con la mortalidad fueron la cirrosis, el que la EI se produjera sobre una valvulopatía degenerativa, el ser portador de prótesis, la HTA, el uso de anticoagulantes y la insuficiencia cardiaca como complicación clínica. El desarrollo de complicaciones postquirúrgicas fue también un factor independiente pero los resultados del análisis sugieren que hay factores de confusión importantes que no hemos analizado en este estudio. Los pacientes con EI de sexo masculino presentaron un riesgo 5 veces menor de fallecer que los de sexo femenino. La realización de la cirugía cuando estaba indicada conllevó un riesgo 500 veces menor que el no realizarla (Tabla 9).

## 4. RESULTADOS

Tabla 8. Análisis de los factores asociados a la mortalidad.

	Total (n=135)	No éxitos (n=86)	Éxitos (n=49)	p
<b>Edad</b>	73 (60-78)	70 (53-76)	77 (68-82)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Sexo masculino</b>	97 (72)	71 (82,6)	26 (53)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Índice de Charlson</b>	4,6 (2,8-6,7)	4 (2,1-5,6)	5,3 (4-7,2)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Hepatopatía crónica</b>	18 (13,3)	10 (11,6)	8 (16,3)	0,5
Cirrosis	9 (6,7)	3 (3,5)	6 (12,2)	0,07
<b>Tabaquismo</b>	21 (15,6)	14 (16,3)	7 (14,3)	0,8
<b>EPOC</b>	15 (11)	8 (9,3)	7 (14,3)	0,4
<b>Cardiopatía predisponente</b>	91 (67,4)	56 (65)	35 (71,4)	0,5
Prolapso mitral	10 (7,4)	9 (10,5)	1 (2)	0,09
Reumática	8 (6)	6 (7)	2 (4)	0,7
Congénita	8 (6)	7 (8)	1 (2)	0,2
Degenerativa	15 (11)	6 (7)	9 (18,4)	<b>0,05</b>
Portador de prótesis	37 (27,4)	18 (21)	19 (38,8)	<b>0,02</b>
Portador de DEC	28 (20,7)	19 (22)	9 (18,4)	0,6
<b>El previa</b>	10 (7,4)	6 (7)	4 (8,2)	1
<b>FRCV</b>	87 (64,4)	47 (54,7)	40 (81,6)	<b>&lt;0,01</b>
<b>HTA</b>	73 (54)	36 (42)	37 (75,5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	34 (25,2)	19 (22)	15 (30,6)	0,3
<b>Dislipemia</b>	46 (34)	30 (35)	16 (32,7)	0,8
<b>Cardiopatía isquémica</b>	23 (17)	15 (17,4)	8 (16,3)	1
<b>Fibrilación auricular</b>	42 (31)	21 (24,4)	21 (43)	<b>0,03</b>
<b>Uso de antiagregantes</b>	24 (17,8)	14 (16,3)	10 (20,4)	0,6
<b>Uso de anticoagulantes</b>	49 (36,3)	22 (25,6)	27 (55)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Insuficiencia renal</b>	43 (32)	21 (24,4)	22 (45)	<b>0,02</b>
Hemodiálisis	4 (3)	3 (3,5)	1 (2)	1
<b>Accidente cerebrovascular</b>	15 (11)	8 (9,3)	7 (14,3)	0,4
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	3 (2,2)	2 (2,3)	1 (2)	1
<b>Enfermedad neurológica no vascular</b>	9 (6,7)	6 (7)	3 (6)	1
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	11 (8)	5 (5,8)	6 (12,2)	0,2
<b>Conectivopatía</b>	6 (4,4)	3 (3,5)	3 (6)	0,6
<b>Neoplasia activa</b>	13 (9,6)	7 (8)	6 (12,2)	0,5
<b>Úlcera gastroduodenal</b>	14 (10,4)	8 (9,3)	6 (12,2)	0,7
<b>Manipulación dental</b>	7 (5,2)	5 (5,8)	2 (4,1)	1
<b>EIRAS</b>	53 (39,3)	29 (33,7)	24 (49)	0,10
<b>EIVN</b>	91 (67,4)	60 (69,8)	31 (63,3)	0,4
<b>EIVP</b>	26 (19,3)	12 (14)	14 (28,6)	<b>0,04</b>
<b>El válvula aórtica</b>	61 (45,2)	37 (43)	24 (49)	0,6
<b>El válvula mitral</b>	64 (47,4)	40 (46,5)	24 (49)	0,8
<b>EIADEC</b>	18 (13,3)	14 (16,3)	4 (8,2)	0,2
<b>Fiebre</b>	99 (73,3)	64 (74,4)	35 (71,4)	0,8

## 4. RESULTADOS

Tabla 8 (cont.) Análisis de los factores asociados a la mortalidad.

	Total (n=135)	No éxitos (n=86)	Éxitos (n=49)	p
<b>Complicaciones</b>	85 (63)	41 (47,7)	44 (89,8)	<b>&lt;0,01</b>
Insuficiencia cardiaca	30 (22,2)	9 (10,5)	21 (43)	<b>&lt;0,01</b>
Embolismos neurológicos	20 (14,8)	8 (9,3)	12 (24,5)	<b>0,02</b>
Otros embolismos	10 (7,4)	8 (9,3)	2 (4)	0,3
Infección persistente	8 (6)	1 (1,2)	7 (14,3)	<b>&lt;0,01</b>
Insuficiencia renal	23 (17)	9 (10,5)	14 (28,6)	<b>0,03</b>
<b>Etiología</b>				
<i>S. aureus</i>	36 (26,7)	18 (21)	18 (36,7)	0,06
ECN	22 (16,3)	16 (18,6)	6 (12,2)	0,4
<i>E. faecalis</i>	15 (11)	10 (11,6)	5 (10,2)	1
Hemocultivos negativos	23 (17)	14 (16,3)	9 (18,4)	0,8
Antibiótico previo hemocultivo	36 (26,7)	25 (29)	11 (22,4)	0,4
<b>Hallazgos ecocardiográficos</b>				
Vegetaciones	133 (98,5)	85 (98,8)	48 (98)	1
Vegetación de más de 1 cm	67 (49,6)	42 (48,8)	25 (51)	0,8
Abscesos y otras complicaciones	42 (31)	25 (29)	17 (34,7)	0,5
<b>Cirugía</b>				
Indicación para cirugía	104 (77)	63 (73,3)	41 (83,7)	0,2
Cirugía realizada	71 (52,6)	55 (64)	16 (32,7)	<b>&lt;0,01</b>
Cirugía electiva	39 (29)	36 (42)	3 (6)	<b>&lt;0,01</b>
Cirugía urgente	23 (17)	14 (16,3)	9 (18,4)	0,8
Cirugía emergente	9 (6,7)	5 (5,8)	4 (8,2)	0,7
<b>Complicaciones postquirúrgicas</b>	23 (17)	7 (8)	16 (32,7)	<b>&lt;0,01</b>

La edad y el índice de Charlson se expresan en mediana e iQR. Las variables cualitativas en número entero y porcentaje. EIVN: EI sobre válvula nativa. EIVP: EI sobre válvula protésica (incluye las EI con afectación simultánea de prótesis y válvula nativa). EIADEC: EI sobre dispositivo. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DEC: dispositivo de estimulación cardiaca. EI: endocarditis infecciosa. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. HTA: hipertensión arterial.

Tabla 9. Análisis de regresión multivariante de los factores asociados a la mortalidad.

	OR cruda	OR ajustada
<b>Sexo masculino</b>	0,2 (0,1:0,5)	0,17 (0,035:0,85)
<b>Cirrosis</b>	3,8 (0,9:16,1)	20,5 (1,51:277,6)
<b>Cardiopatía degenerativa</b>	3 (0,9:9)	28,8 (2,3:349)
<b>Portador de prótesis</b>	2,3 (1,1:5,1)	3,5 (0,8:15,6)
<b>HTA</b>	4,2 (1,9:9,3)	8,9 (2,2:35,8)
<b>Anticoagulación</b>	3,5 (1,6:7,5)	3,9 (0,9:15,7)
<b>Complicación insuficiencia cardiaca</b>	6,4 (2,6:15,6)	4,3 (1,05:17,5)
<b>Cirugía realizada</b>	0,2 (0,1:0,5)	0,002 (0,0001:0,04)

## 4. RESULTADOS

### Mortalidad postcirugía

En la tabla 7 se describen las características de los pacientes con indicación de cirugía. La edad, el índice de Charlson, el que se tratara de una EIRAS, que fueran EIVP, que el agente etiológico fuera *S. aureus* y la presencia de complicaciones fueron factores que probablemente influyeron en la toma de la decisión de no ser intervenidos. De los 33 pacientes con indicación de cirugía, pero no intervenidos fallecieron 26 (78,8%).

En la tabla 10 se muestran las características de los pacientes intervenidos y su relación con la mortalidad. Fallecieron el 22,5% (16/71) de los pacientes intervenidos y en todos los casos el fallecimiento se produjo durante el ingreso. La mortalidad postcirugía (30 días tras la intervención) fue de 12,7% (9/71).

**Tabla 10. Características de los pacientes con EI activa intervenidos y su relación con la mortalidad postcirugía.**

	Total (n=71)	No éxitos (n=55)	Éxitos (n=16)	p
Edad	70 (53-76)	67 (48-75)	75,5 (69,2-80)	<0,01
Sexo masculino	50 (70,4)	43 (78,2)	7 (43,8)	0,01
Sexo femenino	21 (29,6)	12 (21,8)	9 (56,3)	0,01
Índice de Charlson	3,6 (2,1-5)	3,2 (2-4,8)	5 (3,3-5,8)	0,01
EPOC	6 (8,5)	4 (7,3)	2 (12,5)	0,6
Portador de prótesis	17 (24)	11 (20)	6 (37,5)	0,2
Portador de DEC	16 (22,5)	13 (23,6)	3 (18,8)	1
Cirugía cardíaca previa	30 (42,3)	22 (40)	8 (50)	0,6
Diabetes mellitus	14 (19,7)	12 (21,8)	2 (12,5)	0,5
Cardiopatía isquémica	12 (17)	11 (20)	1 (6,3)	0,3
Insuficiencia renal	16 (22,5)	12 (21,8)	4 (25)	0,8
Hemodiálisis	1 (1,4)	1 (1,8)	0	1
Accidente cerebrovascular	8 (11,3)	4 (7,3)	4 (25)	0,1
E. Neurológica no vascular	6 (8,5)	4 (7,3)	2 (12,5)	0,6
Escasa movilidad	12 (17)	8 (14,5)	4 (25)	0,4
EIRAS	23 (32,4)	17 (32)	6 (33,3)	1
EIVN	45 (63,4)	35 (63,6)	10 (62,5)	1
EIVP	12 (17)	8 (14,5)	4 (25)	0,4
Precoz	6 (8,5)	5 (9)	1 (6,3)	1
Tardía	6 (8,5)	3 (5,5)	3 (18,8)	0,1
EIADEC	14 (19,7)	12 (21,8)	2 (12,5)	0,5
EI válvula aórtica	34 (48)	27 (49)	7 (43,8)	0,8
EI válvula mitral	27 (38)	20 (36,4)	7 (43,8)	0,8
EI sobre varias válvulas	5 (7)	5 (9)	0	0,3

## 4. RESULTADOS

**Tabla 10 (cont). Características de los pacientes con EI activa intervenidos y su relación con la mortalidad postcirugía.**

	Total (n=71)	No éxitos (n=55)	Éxitos (n=16)	p
<b>Complicaciones</b>	44 (62)	28 (51)	16 (100)	<b>&lt;0,01</b>
Insuficiencia cardiaca	12 (17)	4 (7,3)	8 (50)	<b>&lt;0,01</b>
Embolismos neurológicos	8 (11,3)	5 (9)	3 (18,8)	0,4
Otros embolismos	4 (5,6)	4 (7,3)	0 (0)	0,5
Infección persistente	4 (5,6)	1 (1,8)	3 (18,8)	<b>0,03</b>
Insuficiencia renal	10 (14)	6 (11)	4 (25)	0,2
<b>Etiología</b>				
<i>Staphylococcus</i> spp.	30 (42,3)	22 (40)	8 (50)	0,5
<i>Streptococcus</i> spp.	18 (25,4)	14 (25,5)	4 (25)	1
Otros microorganismos	20 (28,2)	16 (29)	4 (25)	1
EIHCN	8 (11,3)	7 (12,7)	1 (6,3)	0,7
<b>Ecocardiografía</b>				
Vegetación	69 (97,2)	54 (98,2)	15 (93,8)	0,4
Vegetación de más de 1 cm	41 (57,7)	33 (60)	8 (50)	0,6
Abscesos	12 (17)	8 (14,5)	4 (25)	0,4
Pseudoaneurisma	4 (5,6)	4 (7,3)	0	0,6
Fístula	3 (4,2)	2 (3,6)	1 (6,3)	1
Dehiscencia	4 (5,6)	3 (5,5)	1 (6,3)	1
<b>Tipo de cirugía</b>				
Cirugía electiva	39 (55)	36 (65,5)	3 (18,8)	<b>&lt;0,01</b>
Cirugía urgente	23 (32,4)	14 (25,5)	9 (56,3)	<b>0,03</b>
Cirugía emergente	9 (12,7)	5 (9)	4 (25)	0,1
<b>Complicaciones postquirúrgicas</b>	23 (32,4)	8 (14,5)	15 (93,8)	<b>&lt;0,01</b>

La edad y el índice de Charlson se expresan en mediana e iQR. Las variables cualitativas en número entero y porcentaje. EIVN: EI sobre válvula nativa. EIVP: EI sobre válvula protésica (incluye las EI con afectación simultánea de prótesis y válvula nativa). EIADEC: EI sobre dispositivo. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DEC: dispositivo de estimulación cardiaca. EIHCN: EI con hemocultivo negativo.

La edad, el género femenino, un mayor índice Charlson, el desarrollo de complicaciones clínicas antes de la cirugía, sobre todo la insuficiencia cardiaca y la infección persistente, el que la cirugía realizada fuera con indicación de urgente y el desarrollo de complicaciones postcirugías fueron los factores asociados a mayor mortalidad tras la intervención. El sexo masculino y que la cirugía realizada fuera electiva fueron factores protectores.

En la figura 9, se puede ver la causa de la mortalidad y su relación con el tipo de cirugía que realizada. El fallecimiento se produjo en 5 casos por sepsis, en 10 casos por insuficiencia cardiaca grave (shock cardiogénico o edema agudo de pulmón) y en 4 por hemorragia cerebral.



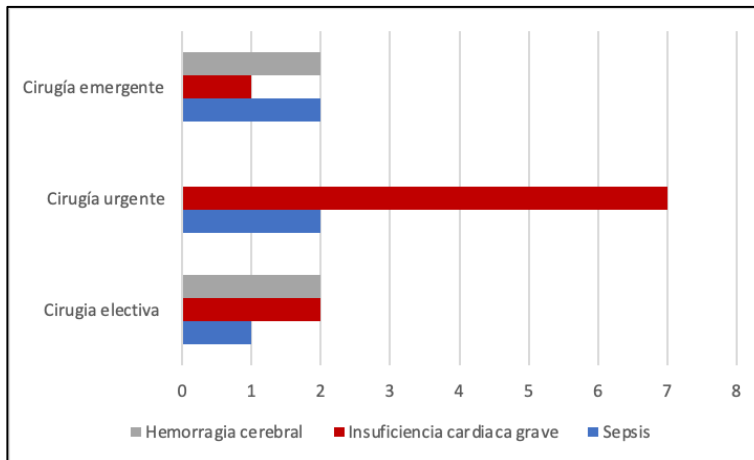


Figura 9. Causas de mortalidad postcirugía.

#### 4.1.10 Endocarditis relacionada con la asistencia sanitaria: características y pronóstico

En la tabla 11 se muestran las diferencias entre las EIRAS y las EI comunitarias. A diferencia de las EI comunitarias, las EIRAS se diagnosticaron antes (menos días desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico). En cuanto a los microorganismos identificados, los estafilococos fueron más frecuentes en las EIRAS y los estreptococos del grupo *viridans* en las EI comunitarias. Fue más frecuente la administración de antibiótico antes de la extracción del hemocultivo en las EIRAS. La insuficiencia cardíaca fue la complicación que apareció con mayor frecuencia entre las EIRAS y la que marcó la diferencia entre ambos grupos en cuanto a la indicación de cirugía. La mortalidad intrahospitalaria y al año por cualquier causa fue significativamente mayor en el grupo de las EIRAS. El tratamiento antimicrobiano se estableció en función del microorganismo aislado y su sensibilidad en el antibiograma, siguiendo las guías clínicas vigentes (53). En el caso de EI sin identificación etiológica se tuvieron en cuenta factores epidemiológicos (ej: EI previa y agente causal) y en todo caso se siguieron las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano recomendado en las guías. En el 83% (44/53) de los pacientes con EIRAS la cirugía estaba indicada pero solo se intervinieron el 43,4% (23/53). De los intervenidos fallecieron el 21,7% (5/23)

## 4. RESULTADOS

y de los no intervenidos con indicación de cirugía fallecieron el 85,7% (18/21). Las causas de no intervención fueron diversas, siendo la más frecuente la alta mortalidad esperable por la propia intervención. La mortalidad cruda al año de la EIRAS fue de 45,3% (24/53). El tratamiento antimicrobiano se completó en hospitalización a domicilio en el 13% (7/53) de los episodios.

**Tabla 11. Características de los pacientes con EIRAS.**

	Total (n=135)	EIRAS (n=53)	El comunitarias (n=82)	p
<b>Inicio de clínica</b>	6 (1-21)	3 (1-10)	10 (2-30)	<b>0,03</b>
<b>Presentación clínica</b>				
Fiebre	99 (73,3)	35 (66)	64 (78)	0,16
Soplo	54 (40)	24 (45,3)	30 (36,6)	0,37
<b>Válvula afectada</b>				
Aórtica	61 (45,2)	24 (45,3)	37 (45)	1
Mitral	64 (47,4)	20 (37,7)	44 (53,7)	0,08
Tricúspide	11 (8)	6 (11,3)	5 (6)	0,34
Varias válvulas*	13 (9,6)	4 (7,5)	9 (11)	0,56
<b>Endocarditis infecciosa</b>				
Definida	114 (84,4)	46 (86,8)	68 (83)	0,63
Posible	21 (15,6)	7 (13,2)	14 (17)	0,63
<b>Etiología</b>				
<i>Staphylococcus</i> spp.	58 (43)	30 (56,6)	28 (34)	<b>0,01</b>
<i>S. aureus</i>	36 (26,7)	19 (35,8)	17 (20,7)	0,07
SASM	28 (20,7)	14 (26,4)	14 (17)	0,20
SARM	8 (6)	5 (9,4)	3 (3,7)	0,26
ECN	22 (16,3)	11 (20,8)	11 (13,4)	0,34
EGV	20 (14,8)	1 (2)	19 (23,2)	<b>&lt;0,01</b>
<i>S. gallolyticus</i>	5 (3,7)	1 (2)	4 (5)	0,64
<i>E. faecalis</i>	15 (11)	7 (13,2)	8 (9,8)	0,58
<i>Candida</i> spp.	2 (1,5)	2 (3,8)	0	0,15
Patógenos especiales**	5 (3,7)	0	5 (6)	0,15
Bacilos Gram negativos	2 (1,5)	1 (2)	1 (1,2)	1
Otros microorganismos	8 (6)	5 (9,4)	3 (3,7)	0,26
Polimicrobiana***	3 (2,2)	2 (3,8)	1 (1,2)	0,56
Hemocultivos negativos	23 (17)	8 (15)	15 (18,3)	0,65
No identificado	17 (12,6)	8 (15)	9 (11)	0,6
Antibiótico previo hemocultivo	36 (26,7)	22 (41,5)	14 (17)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Ecocardiograma transtorácico</b>	135 (100)	53 (100)	82 (100)	
<b>Ecocardiograma transesofágico</b>	130 (96,3)	51 (96,2)	79 (96,3)	1
Vegetaciones	133 (98,5)	53 (100)	80 (97,6)	0,52
Más de 1 cm	67 (49,6)	23 (43,4)	44 (53,7)	0,29
Abscesos y otras complicaciones	42 (31)	17 (32)	25 (30,5)	0,85

## 4. RESULTADOS

Tabla 11 (cont). Características de los pacientes con EIRAS.

	Total (n=135)	EIRAS (n=53)	El comunitarias (n=82)	p
<b>Complicaciones clínicas</b>	85 (63)	37 (69,8)	48 (58,5)	0,20
Insuficiencia cardiaca	30 (22,2)	20 (37,7)	10 (12,2)	<b>&lt;0,01</b>
Embolismos neurológicos	20 (14,8)	7 (13,2)	13 (16)	0,8
Otros embolismos	10 (7,4)	5 (9,4)	5 (6)	0,51
Infección persistente	8 (6)	5 (9,4)	3 (3,7)	0,26
Insuficiencia renal	23 (17)	12 (22,6)	11 (13,4)	0,24
<b>Tratamiento antibiótico</b>	42 (20-42)	42 (11,2-42)	42 (10-42)	0,83
<b>Cirugía</b>				
Indicada	104 (77)	44 (83)	60 (73,2)	0,21
Realizada	71 (52,6)	23 (43,4)	48 (58,5)	0,11
<b>Criterios para la cirugía</b>				
Insuficiencia cardiaca	23 (17)	17 (32)	6 (7,3)	<b>&lt;0,01</b>
Embolismos	16 (12)	5 (9,4)	11 (13,4)	0,60
Infección persistente	7 (5,2)	4 (7,5)	3 (3,7)	0,43
Vegetación de más 1cm	67 (49,6)	23 (43,4)	44 (53,7)	0,29
<b>Pronóstico</b>				
Mortalidad intrahospitalaria	46 (34)	24 (45,3)	22 (26,8)	<b>0,04</b>
Mortalidad relacionada al año	49 (36,3)	24 (45,3)	25 (30,5)	0,1
Mortalidad total al año (por cualquier causa)	53 (39,3)	27 (51)	26 (31,7)	<b>0,03</b>

La duración desde el inicio de los síntomas y la duración del tratamiento antibiótico se expresan en mediana e IQR. EIVN: EI sobre válvula nativa; EIVP: EI sobre válvula protésica (incluye las EI con afectación simultánea de prótesis y válvula nativa); EIADEC: EI sobre dispositivo. SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente. ECN: Estafilicoco coagulasa negativo. EGV: estreptococo del grupo "viridans". ETE: ecocardiograma transesofágico. \*Varias válvulas afectadas: combinadas nativas (8), combinadas nativas y protésicas o de 2 prótesis (5). \*\*Patógenos especiales: *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp. \*\*\*Polimicrobiana: *S. epidermidis* y *C. parapsilosis* en hemocultivo (1), *E. coli* y *S. salivarius* en hemocultivo (1), SAMS en hemocultivo con *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacter cloacae* en prótesis (1).

## 4. RESULTADOS

---

### 4.2 ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA* SPP. EN ESPAÑA

#### 4.2.1 Epidemiología

Entre 2008 y 2020, se registraron 5590 casos de EI en la cohorte GAMES. Del total de casos, 14,9% (832/5590) fueron EIHCN y, de ellas, 2% (17/832) fueron EI por *Bartonella* spp. Se incluyeron 4 pacientes de otros hospitales que no pertenecían a la cohorte GAMES. Por lo tanto, se analizaron 21 casos en el estudio. El 61,9% (13/21) de los casos fueron causados por *B. henselae* y el 38,1% (8/21) por *B. quintana*. No se detectaron otras especies de *Bartonella*.

La mediana de edad de los pacientes del estudio fue 49 años (IQR: 40–59 años), y la edad media 51,8 años (28–88 años). En relación con la especie de *Bartonella* implicada, la mediana de edad para las EI causadas por *B. henselae* fue 55 años (IQR: 42–58) y para las causadas por *B. quintana*, 42 años (IQR: 34,5–61,5).

El 61,9% (13/21) de los pacientes fueron varones; de éstos, en el 53,8% (7/13) la EI fue causada por *B. henselae* y en el 46,1% (6/13) por *B. quintana*.

El 61,5% (8/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* fueron del norte de España, el 23,1% (3/13) de las Islas Canarias, el 15,4% (2/13) del Sur de España y de Marruecos, respectivamente. El 37,5% (3/8) de los pacientes con EI por *B. quintana* fueron del sur de España, y el 37,5% (3/8) de las Islas Canarias, del centro de la Península y de Marruecos, respectivamente. Los 2 pacientes restantes fueron de Moldavia y Pakistán.

El 38,5% (5/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* y el 37,5% (3/8) de los pacientes con EI por *B. quintana* refirieron exposición a gatos o pulgas de gato. En la historia clínica de solo 1 paciente con EI por *B. henselae* (7,7%) y en 2 pacientes con EI por *B. quintana* (25%) se documentó el consumo abusivo de alcohol. Ningún paciente presentó enfermedad previa causada por *Bartonella* spp., infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o fue usuario de drogas por vía parenteral. El contacto previo con piojos o la situación de indigencia o pobreza extrema no se produjo en ninguno de los pacientes.

Las principales características epidemiológicas, clínicas y de pronóstico se muestran en las tablas 12 y 13.

## 4. RESULTADOS

Tabla 12. Principales características epidemiológicas, clínicas y de pronóstico de los pacientes con EI por *Bartonella spp.*

	El por <i>Bartonella henselae</i>	El por <i>Bartonella quintana</i>	Total
Número de pacientes	13	8	21
Edad	55 (42-58)	42 (34,5-61,5)	49 (40-59)
Sexo masculino	7 (53,8)	6 (75)	13 (61,9)
Cardiopatía previa	9 (69,2)	5 (62,5)	14 (66,7)
Abuso de alcohol	1 (7,7)	2 (25)	3 (14,3)
Contacto con gatos/pulgas/piojos	5 (38,5)	3 (37,5)	8 (38)
Índice de Charlson	2 (1-4)	0 (0-2,5)	1 (0,5-4,5)
Válvula afectada			
Solo aórtica	7 (53,8)	4 (50)	11 (52,4)
Solo mitral	3 (23,1)	0	3 (14,3)
Aórtica y mitral	3 (23,1)	4 (50)	7 (33,3)
Insuficiencia cardíaca	8 (61,5)	7 (87,5)	14 (66,7)
Fiebre	5 (38,5)	6 (75)	9 (42,8)
Tamaño de la vegetación	13,8 ± 6,5	10,6 ± 2,2	12,7 ± 5,6
Complicaciones intracardíacas	9 (69,2)	3 (37,5)	12 (57,1)
Cirugía	8 (61,5)	8 (100)	16 (76,2)
Anemia	10 (76,9)	6 (75)	16 (76,2)
Duración (días) del tratamiento antibiótico	46 (42-92)	70,5 (42-110)	49 (42-103)
Días de ingreso	40 (28-52,5)	43 (38,5-55,5)	41 (28,5-54,5)
Secuelas	2 (15,4)	1 (12,5)	3 (14,3)
Recaída	0	0	0
Mortalidad al año	2 (15,4)	0	2 (9,5)

La edad, la duración del tratamiento antibiótico, los días de ingreso hospitalario y el índice de Charlson se expresan en mediana e IQR. Las variables cualitativas en número entero y porcentaje. El tamaño de la vegetación se mide en mm ±DS. EI: endocarditis infecciosa.

### 4.2.2 Manifestaciones clínicas

Según la historia clínica de los pacientes, el 66,6% (14/21) de los pacientes presentó enfermedad cardíaca previa; 69,2% (9/13) con EI por *B. henselae* y 62,5% (5/8) con EI por *B. quintana*. Presentó valvulopatía previa el 47,6% (10/21) de los pacientes, 38,4% (5/13) con EI por *B. henselae* y 62,5% (5/8) con EI por *B. quintana*. De los pacientes con EI por *B. henselae* solo 1 fue portador de prótesis valvular (7,7%;1/13), 2 presentaron enfermedad coronaria (15,4%; 2/13), y 3 valvulopatía congénita (23,1%; 3/13).

## 4. RESULTADOS

Tabla 13. Epidemiología, clínica y pronóstico de los 21 pacientes con EI por *Bartonella* spp.

Paciente N.º	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
<b>Bartonella spp.</b>	BH	BH	BH	BH	BH	BH	BH	BH	BH	BH	BH	BH	BH	BQ	BQ	BQ	BQ	BQ	BQ	BQ*	BQ
<b>Edad</b>	42	58	44	40	82	88	59	47	57	57	40	55	40	33	35	72	28	66	60	49	35
<b>Sexo</b>	M	V	V	M	M	M	V	M	V	V	V	M	V	M	V	V	V	V	V	M	V
<b>País de origen</b>	ESP	ESP	ESP	ESP	ESP	ESP	ESP	ESP	ESP	ESP	ESP	ESP	MAR	ESP	ESP	ESP	ESP	ESP	MOL	MAR	PAK
<b>Año</b>	2014	2017	2010	2012	2018	2010	2013	2019	2019	2018	2020	2021	2014	2012	2016	2013	2019	2009	2011	2018	2016
<b>Neoplasias</b>	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
<b>E. cardiaca previa</b>	Si	No	No	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Si
<b>Abuso de alcohol</b>	No	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No	No	No	No
<b>Otros AP</b>	ETC, IS	EPC, HTA, DIS, EV	ERC, EH, U.	HTA, IS, ETC, ERC.	EPC, HTA, EC, DIS	HTA, ECV	No	No	EC	DM, HTA, DIS.	No	ETC.	HTA, ECV, TBC.	No	No	DM, HTA, DIS, EV, ERC.	No	HTA, DIS, ERC	DIS	No	No
<b>Contacto con gatos, pulgas o piojos</b>	Si	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	No	Si	ND	Si	No	No	Si	No	Si	ND	ND
<b>Índice de Charlson</b>	1	3	5	4	7	5	1	0	1	2	1	2	1	1	0	7	0	9	2	0	0
<b>ETE/ETT</b>	ETT	ETT	ETT	ETT	ETE	ETT	ETT	ETT	ETT	ETE	ETT	ETT	ETT	ETT	ETT	ETT	ETT	ETT	ETT	ETT	ETT
<b>Válvula afectada</b>	Ao	Ao	Ao-Mi	Ao	Mi	Ao-Mi	Mi	Ao	Mi	Ao	Ao-Mi	Ao	Ao	Ao-Mi	Ao-Mi	Ao	Ao	Ao	Ao-Mi	Ao-Mi	Ao
<b>Tamaño vegetación (mm)</b>	9	12	5	NV	8	15	25	25	ND	12	ND	10	17	ND	ND	12	ND	13	7	12	9
<b>Insuficiencia cardiaca (NYHA)</b>	No	III	No	III	No	I	No	III	III	IV	IV	No	IV	No	III	IV	III	IV	IV	IV	IV
<b>Fiebre</b>	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	Si	No
<b>Complicaciones cardiacas</b>	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	No	No	No	Si	Si	No
<b>Embolismos</b>	Si	No	No	No	No	Si	No	No	Si	Si	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No	No
<b>Cirugía</b>	Si	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<b>pCR (mg/L) **</b>	1.5	57.5	5.6	108	3	1.4	20.9	ND	11	51	70	11	ND	ND	181	ND	4.4	49	ND	ND	7.8
<b>VSG (mm/h)</b>	44	141	ND	32	13	ND	ND	ND	25	ND	ND	ND	120	ND	ND	ND	120	123	118	ND	ND
<b>AST/ALT (U/L)</b>	E	N	19/N	N	N	ND	E	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	N	N	N	N
<b>Diag. microbiológico</b>	SER/PCR	SER/PCR	SER/PCR	SER/PCR	SER	SER	SER	PCR	SER	SER/PCR	SER/PCR	SER/PCR	PCR	PCR	SER/PCR	PCR	PCR	SER/PCR	SER/PCR	SER/PCR	SER/PCR
<b>Días con antibiótico</b>	207	42	35	35	116	46	42	58	42	68	42	46	123	49	198	25	35	51	90	90	130
<b>Días de ingreso</b>	40	28	3	47	95	47	51	34	54	28	28	23	57	38	56	55	29	56	39	45	41
<b>Secuelas</b>	No	No	No	No	Si	No	No	No	Si	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No	No
<b>Mortalidad</b>	No	No	No	Si	Si	Si***	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

BQ: *Bartonella henselae*; BH: *Bartonella quintana*; V: Varón; M: Mujer; ESP: España; MAR: Marruecos; MOL: Moldavia; PAK: Pakistán; AP: antecedentes personales. ETC: conectivopatía; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, hipertensión; DIS: dislipemia; EV: enfermedad vascular; EH: enfermedad hepática; U: ulcus; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; IS: Inmunosupresión; TBC: tuberculosis; ND, no documentado; NV: no vegetación; ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico; Ao: válvula aórtica; Mi: válvula mitral; N: normal; E: elevado/a; pCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de eritrosedimentación globular; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanino aminotransferasa; SER, serología; PCR\*, reacción en cadena de la polimerasa. \*coinfeción con SAMS; \*\*Valor más alto durante el episodio. \*\*\*Mortalidad no relacionada con el episodio.

## 4. RESULTADOS

---

El 7,7% (1/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* y el 25% (2/25) de los pacientes con EI por *B. quintana*, presentaron insuficiencia cardiaca previa. Otros antecedentes médicos se muestran en las tablas 12 y 13.

La insuficiencia cardiaca fue la principal forma de presentación en nuestro estudio: 61,5% (8/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* y 87,5% (7/8) de los pacientes con EI por *B. quintana*. El grado funcional según la NYHA se muestra en la tabla 13, siendo la mayoría de ellos grados III-IV.

La fiebre apareció en menos de la mitad de los casos: 38,5% (5/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* y 37,5% (3/8) de los pacientes con EI por *B. quintana*.

El examen físico mostró soplo de nueva aparición en el 30,8% (4/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* y en el 62,5% (5/8) de los pacientes con EI por *B. quintana* mientras que otros signos como las petequias solo se observaron en 1 paciente. Los embolismos aparecieron en el 30,8% (4/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* y en el 12,5% (1/8) de los pacientes con EI por *B. quintana*.

Se observó insuficiencia renal aguda en el 30,8% (4/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* y en el 62,5% (5/8) de los pacientes con EI por *B. quintana*. 2 pacientes presentaron esplenomegalia, 1 en cada grupo. Solo 1 paciente del grupo de la EI por *B. henselae* presentó glomerulonefritis. 1 paciente con EI por *B. quintana* presentó trastorno de la conducción cardiaca y 1 de los pacientes con EI por *B. henselae* presentó shock séptico.

Se realizó ecocardiograma transtorácico a todos los pacientes y transesofágico al 66,7% (14/21) tal y como se muestra en la tabla 13. Presentaron vegetaciones el 92,3% (12/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* y todos los pacientes con EI por *B. quintana*. El tamaño de las vegetaciones osciló entre 5 y 25 mm en los pacientes con EI por *B. henselae* (media  $\pm$  DS: 13,8  $\pm$  6,5 mm) y entre 7 y 13 mm en los pacientes con EI por *B. quintana* (media  $\pm$  DS: 10,6  $\pm$  2,2 mm).

La válvula afectada fue la aórtica en el 85,7% (18/21) de los casos y en el 33,3% (7/21) de los casos hubo afectación concomitante de la mitral. En el 14,3% (3/21) de los pacientes, la única válvula afectada fue la mitral. En las tablas 12 y 13, queda reflejada la afectación valvular en cada caso.

## 4. RESULTADOS

---

En el 95,2% (20/21) de los casos de EI por *Bartonella* spp., la válvula afectada fue nativa. Solo en 1 caso de EI por *B. henselae* la válvula afectada fue protésica. Se produjeron complicaciones intracardiacas en el 57,1% (12/21) de los casos, 69,2% (9/13) con infección por *B. henselae* y 37,5% (3/8) con infección por *B. quintana*. Las complicaciones fueron las siguientes: 14,3% (3/21) perforación valvular: 15,4% (2/13) con infección por *B. henselae* y 12,5% (1/8) por *B. quintana*; 28,6% (6/21) pseudoaneurisma: 38,5% (5/13) con infección por *B. henselae* y 12,5% (1/8) por *B. quintana*; abscesos en 30,8% (4/13) de las EI por *B. henselae* (4/13; 30.8%).

En cuanto a las alteraciones analíticas, los resultados de la PCR y la VSG se muestran en la tabla 13. Se observó anemia en el 76,9% (10/13) de los pacientes con EI por *B. henselae* y en el 75% (6/8) de los pacientes con EI por *B. quintana*. Se realizó cirugía en el 76,2% (16/21) de los casos: 18,8% (3/16) urgente, 6,2% (1/16) emergente y 75% (12/16) electiva.

### 4.2.3 Microbiología

La tabla 14 muestra las técnicas usadas en el diagnóstico, los resultados obtenidos con cada técnica y las coincidencias entre ellos.

Se realizó serología en el 80,9% (17/21) de los pacientes y los títulos iniciales fueron menores de 800 en el 35,3% (6/17) y  $\geq 512$  en el 53% (9/17) de los casos. En los 5 casos en los que el diagnóstico se realizó exclusivamente por serología, fue *B. henselae* la especie identificada.



Tabla 14. Diagnóstico microbiológico de las EI por *Bartonella* spp.

Técnica microbiológica	n (%)	<i>B. henselae</i>	<i>B. quintana</i>
Hemocultivos	1	0	1
PCR	16 (76,2)	8	8
- En sangre	2 (9,5)	1	1
- En tejido (válvula o vegetación)	16 (76,2)	8	8
- En sangre y en tejido	2 (9,5)	1	1
Serología*	17 (80,9)	11	5
Más de una técnica	12 (57,1)	6	6
Solo cultivo	-	-	-
Solo PCR	3 (14,2)	2	1
Sólo serología	5 (23,8)	5	-
Cultivo y PCR	1 (4,8)	-	1
Cultivo y serología	-	-	-
PCR y serología	11 (52,4)	6	5
Cultivo, PCR y serología	-	-	-
Coincidencias	11 (52,4)	6	5

PCR: reacción en cadena de la polimerasa. \*Anti-*Bartonella* spp. IgG  $\geq$  1/800 (IFA).

#### 4.2.4 Tratamiento y pronóstico

El tratamiento recomendado para las EI por *Bartonella* spp. en las guías de práctica clínica se basa en la combinación de doxiciclina y gentamicina. Aunque hay alternativas basadas en aminopenicilinas o ceftriaxona, combinadas con aminoglucósidos. El tratamiento que recibió cada uno de los pacientes de este estudio se muestra en la tabla 15. La mediana de la duración del tratamiento antibióticos fue de 41 días (IQR: 29-54). Precisaron de cirugía el 76,2% (16/21) de los pacientes.

El 9,5% (2/21) de los pacientes reingresaron durante el tratamiento. Las secuelas cardiacas o neurológicas aparecieron en el 14,3% (3/21) de los pacientes y fueron disartria-hemiparesia, hemiplejía e insuficiencia cardiaca.

La mortalidad global de los pacientes de este estudio fue del 14,3% (3/21). Ninguno de los pacientes presentó recaída ni murió durante el ingreso. Dos pacientes murieron en los meses siguientes (segundo y tercer mes tras tratamiento), y su muerte estuvo relacionada con la EI.

## 4. RESULTADOS

Tabla 15. Tratamiento antimicrobiano utilizado en los 21 casos de EI por *Bartonella* spp.

Paciente N.º	Antimicrobianos
1	Gentamicina + Ceftriaxona/Gentamicina + Doxiciclina
2	Ampicilina + Cloxacilina + Gentamicina/Gentamicina + Doxiciclina
3	Ciprofloxacino/Vancomicina + Gentamicina
4	Gentamicina + Doxiciclina
5	Gentamicina + Daptomicina + Doxiciclina/Daptomicina + Ceftriaxona
6	Gentamicina + Cloxacilina + Ampicilina/Ceftriaxona
7	Ampicilina + Gentamicina + Cloxacilina/Ampicilina + Cloxacilina + Ceftriaxona
8	Gentamicina + Daptomicina + Ceftriaxona/Doxiciclina
9	Ampicilina + Cloxacilina + Ceftriaxona/Doxiciclina + Imipenem/Gentamicina + Doxiciclina + Rifampicina
10	Ceftriaxona + Gentamicina/Doxiciclina
11	Ceftriaxona + Daptomicina + Cloxacilina/Doxiciclina + Rifampicina
12	Ampicilina + Ceftriaxona + Cloxacilina/Ceftriaxona + Gentamicina + Doxiciclina
13	Ampicilina + Ceftriaxona/ Doxiciclina
14	Ceftriaxona+ Doxiciclina + Gentamicina
15	Ceftriaxona + Gentamicina/Cloxacilina + Ampicilina/Rifampicina+ Doxiciclina + Gentamicina
16	Ampicilina + Cloxacilina + Gentamicina/Daptomicina
17	Ceftriaxona + Ampicilina + Cloxacilina/Gentamicina + Doxiciclina
18	Ampicilina + Gentamicina/Daptomicina + Ceftriaxona +Levofloxacino/Gentamicina + Rifampicina + Doxiciclina
19	Ceftriaxona/Penicilina + Gentamicina/Doxiciclina
20	Doxiciclina
21	Ceftriaxona/Doxiciclina

# 5

## DISCUSIÓN



### 5.1 ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA RIOJA 2008 - 2018

En el presente estudio, analizamos las características epidemiológicas, clínicas, evolutivas, microbiológicas, terapéuticas y el pronóstico de los pacientes con EI en la población riojana durante un periodo de 11 años (2008-2018).

La principal aportación de este trabajo es, al menos en parte, la homogeneidad del mismo. El estudio se ha realizado en un mismo Hospital, que es referente para toda la Comunidad Autónoma y se ha aplicado el mismo protocolo de estudio a lo largo de todo el periodo, si bien, la aproximación multidisciplinar y la puesta en marcha del Grupo de Apoyo para el Manejo de la Endocarditis (GAME) en nuestro Centro a partir de 2008, coordinado desde el servicio de Enfermedades Infecciosas, pensamos que incrementó el número de diagnósticos de EI. Un claro ejemplo de coordinación del GAME fue la protocolización desde el Servicio de Enfermedades Infecciosas de la realización de un ETT por parte de Cardiología tras la alerta que nos llegaba de Microbiología cuando se detectaba una de bacteriemia por *S. aureus* u otro agente altamente sugestivo de EI. No obstante, y aunque se discutirá más adelante, existen otros aspectos como el progresivo envejecimiento de la población, incremento de las comorbilidades, creciente implantación de marcapasos y desfibriladores, recambios valvulares cardiacos y uso masivo de dispositivos endovasculares que facilitan las bacteriemias, los que han contribuido a que se produzcan más casos EI. Al mismo tiempo la disposición de nuevas técnicas aplicables al diagnóstico (biología molecular y/o técnicas de imagen como el FDG-PET-TAC), permiten que las endocarditis se diagnostiquen más fácilmente. Sin duda, la búsqueda activa de casos de EI, o el seguimiento estrecho de las sospechas, facilitan el diagnóstico de más episodios.

La incidencia de EI en nuestra región fue incrementándose con el paso de los años desde 1,6 a 4,5 por 100.000 habitantes-año, como en la mayor parte de estudios publicados. En el artículo de Olmos *et al.* realizado entre 2003 y 2014, se objetivó un aumento de la incidencia de 2,7 a 3,5 por 100.000 habitantes-año y este incremento fue mayor en hombres de más de 60 años, con diabetes,

## 5. DISCUSIÓN

---

enfermedad cardiaca predisponente, DEC y prótesis valvular (28). Otros estudios similares en distintos países corroboran estos resultados (108,109). Talha *et al.* han

publicado recientemente una revisión sistemática de estudios poblacionales en distintos países europeos y han objetivado un incremento de la incidencia de EI del 4% por año (110). En la revisión de Hubers *et al.* en 2020, se objetiva un aumento de la incidencia en el siglo XXI que alcanza los 15 episodios por 100.000 habitantes-año (111). Tanto en la revisión de Talha *et al.* como en la de Hubers *et al.* se atribuye este incremento de incidencia no solo a los cambios epidemiológicos, edad, morbilidad, aumento de las manipulaciones invasivas, aumento de implantes de dispositivos y prótesis, mayor contacto con el medio hospitalario, restricciones de la profilaxis antibiótica para EI, sino también a las mejoras en el diagnóstico y la mayor sospecha clínica. Destacan que, en los últimos años, se realizan más ecocardiogramas tanto transtorácicos como transesofágicos y que, además, el número de casos diagnosticados también ha sido mayor al introducir nuevas pruebas de imagen como la TC cardiaca y la FDG-PET-TC en los criterios de diagnósticos de EI en las guías europeas de 2015 (17).

Sin embargo, en la cohorte nacional del GAMES este incremento de incidencia durante el periodo 2008 a 2018, no se ha objetivado, manteniéndose estable el número de casos comunicados (21). Otros estudios tampoco han encontrado cambios en la incidencia de EI (30).

En la mayoría de los años analizados en nuestra serie, las EIVN fueron las más frecuentes excepto en los años 2011 y 2014 en los que hubo mayor número de EIVP y EIADEC. No podemos aclarar si en ese período hubo mayor número de implantes de prótesis valvulares y dispositivos, lo que sería plausible, dado el aumento de la edad de la población, o si la contaminación e infección durante el proceso quirúrgico fue mayor por alguna causa como parece que ocurrió en 2011 con los implantes de DEC. Las válvulas afectadas con mayor frecuencia fueron mitral y aórtica por igual. Casi el 20% fueron EIVP, cifra claramente inferior a las de los registros nacionales que rondan el 30% (4,21). Más de la mitad de las EIVP de nuestro registro fueron tardías.

En los últimos 20 años ha quedado reflejado en numerosos estudios el cambio en el espectro de cardiopatías predisponentes para EI. Así, en la actualidad las más frecuentes son las degenerativas y están aumentando el número de casos de EI en pacientes sin cardiopatía predisponente (4,112,113). El descenso de EI en pacientes con cardiopatías congénitas y reumáticas, el aumento de EIADEC y el aumento de casos de EIVP tardía también se han puesto de manifiesto en otros estudios (4,26,112).

Al analizar las características de nuestros pacientes encontramos que la mayor parte de los pacientes fueron mayores de 65 años y hombres, al igual que en la mayoría de series publicadas en España (4,5,9,28). Los resultados del GAMES muestran que los antecedentes personales más frecuentes en los pacientes con EI son la diabetes, la EPOC y la insuficiencia cardiaca (21). En nuestra serie los antecedentes más frecuentes en el total de pacientes con EI fueron el padecer alguna cardiopatía predisponente, el presentar factores de riesgo cardiovascular en general, HTA y dislipemia en particular, la fibrilación auricular, la insuficiencia renal crónica y el uso de anticoagulantes orales. Al analizar estas características en subgrupos, EIVN, EIVP y EIADEC, encontramos diferencias significativas en la EPOC, más frecuente en el grupo de EIADEC; el haber padecido previamente una EI en los pacientes con EIVP y EIADEC y, el uso de anticoagulantes orales en los pacientes con EIVP. La comorbilidad de la mayor parte de nuestros pacientes es elevada como viene reflejado en el índice de Charlson mayor a 4, al igual que sucede en el resto de series publicadas (4,5,28). La hemodiálisis tanto en EI comunitarias como en EIRAS no supuso más del 3 y el 3,8% de los pacientes, cifras menores a las observadas en la cohorte GAMES (4,7%) y mucho menores a las observadas por Murdoch *et al.* en 2009 donde alcanzan el 8% a nivel internacional y hasta el 20% en EEUU (6,21). Esto puede ser debido al nivel de complejidad de nuestro Hospital, que es menor que el de la mayoría de los hospitales de que aportan casos a la cohorte GAMES. En nuestra serie en el 13,3% de los episodios, los pacientes presentaban hepatopatía crónica, el 6,6% cirrosis y la mortalidad en cirróticos fue del 77%. El porcentaje de pacientes

## 5. DISCUSIÓN

---

cirróticos en una serie española de 2010, encuentra que el 10% de pacientes con EI tiene cirrosis, que el 40% de ellos son EIRAS y que la mortalidad en este subgrupo es de más del 50% (114). Según los resultados de la cohorte GAMES en 2020, el porcentaje de cirróticos era del 4,7% (21).

En las series españolas más recientes la frecuencia de la infección por el VIH en pacientes con EI, es de alrededor del 2%, algo mayor que en nuestra serie que es del 1,4%. En nuestro caso, el paciente presentó una EI sobre válvula mitral con prolapso e insuficiencia grave que desarrolló 2 episodios de EI, el segundo por *C. burnetii*.

Carrasco *et al.* realizaron un estudio en 2016 sobre las EIADEC durante casi 3 décadas y observaron una incidencia media del 6% (10% en los últimos 6 años del estudio), afectando con mayor frecuencia a varones con una edad media de 68 años. Esta frecuencia de EIADEC del 10% es similar a la encontrada en los estudios de la cohorte GAMES en 2020, por Murdoch *et al.* en 2019 y Muñoz *et al.* en 2015 (4,6,15,21). En nuestra serie, la incidencia de EIADEC fue del 13,3%, el 60% de ellos se relacionaron con la asistencia sanitaria y casi el 40% se produjo en el año siguiente al implante del dispositivo. Una tercera parte de los casos ocurrieron en 2011, de forma precoz durante el procedimiento. Asimismo, en nuestra serie como en el resto, las EIADEC se produjeron con mayor frecuencia en hombres, aunque la edad de nuestros pacientes fue superior, 77 años. El factor de riesgo principal fue la EPOC, con diferencias frente a los otros 2 grupos EIVN y EIVP, sin encontrar diferencias significativas en otros factores como diabetes, insuficiencia renal e inmunodepresión, que en otros casos si aparecen como relevantes (4,115). En las EIADEC, el soplo solo apareció en el 22% de los pacientes. Se demostró afectación de la válvula tricúspide en el 40% de los casos, cifra inferior a la encontrada por Carrasco *et al.* (60%) pero mayor que la encontrada por Muñoz *et al.* (7%), probablemente porque en esta serie incluyen infecciones de generador en las que no se demuestran vegetaciones en electrodos ni en válvulas (4,115).

En nuestra serie los microorganismos aislados con más frecuencia en las EIADEC fueron *S. aureus* y ECN seguidos de *Enterococcus* spp. al igual que en



el resto de la literatura. Además, el 33% de los pacientes con EIADEC había recibido tratamiento antibiótico antes de la extracción de los hemocultivos y el 22% fueron EIHCN cifra superior al 4% encontrado en la serie de Carrasco *et al.* (115). Se objetivaron vegetaciones en el 100% de los casos, 40% eran mayores de 1 cm y en 44% se observaron abscesos u otras complicaciones cardíacas. Aparecieron complicaciones en el 50% de las EIADEC, siendo la insuficiencia renal la más frecuente. Si se compara con los resultados del estudio de Carrasco *et al.* (115), nuestra cifra fue un 22% inferior; en esta serie las complicaciones principales fueron la sepsis persistente y la insuficiencia cardíaca. El recambio del dispositivo se realizó en nuestra serie en el 77% de los casos, cifras similares a las analizadas en otras series (115). La mortalidad de las EIADEC al año fue del 22% a pesar de ser pacientes más añosos que en otras series donde la mortalidad alcanzó el 36% (115,116).

Hasta principios de este siglo, la endocarditis relacionada con la asistencia sanitaria representaba el 20% del total de EI. Una de las causas de esta baja frecuencia registrada era que solo se consideraban las EI que se adquirían en el medio hospitalario, es decir las nosocomiales propiamente dichas. Este porcentaje aumentó hasta el 35% al incluir los casos de EI no nosocomiales que engloban las endocarditis que se producen como consecuencia de manipulaciones diagnósticas o terapéuticas en el medio extrahospitalario en los 6 meses antes del inicio de los síntomas (22–24,117); aunque hay otras definiciones de este término como ya se comentó con anterioridad (6).

En un estudio español prospectivo desarrollado en la primera década del siglo XXI, las EIRAS representaron el 28% del total de EI y de éstas el 80% fueron nosocomiales (24). En nuestra serie, la frecuencia de EIRAS alcanzó el 40% predominando también la adquisición nosocomial. Por ejemplo, en el estudio de Ortega Loubon *et al.* desarrollado más recientemente, en 2019, las EIRAS alcanzan el 45% (117) y en el de Habib *et al.* en 2019, el 33%(53). En la cohorte GAMES en 2020, la frecuencia de EIRAS es del 40% y el 80% de éstas, son nosocomiales (21).

## 5. DISCUSIÓN

---

Otras razones que están íntimamente relacionadas con el aumento de frecuencia de las EIRAS han sido el incremento de la expectativa de vida de la población general y, como consecuencia o causa de ello, el mayor uso de catéteres intravenosos, implantación de DEC, el aumento del número de pacientes en hemodiálisis, la mayor prevalencia de enfermedades crónicas y el uso de pruebas diagnósticas invasivas. El aumento de uso de prótesis valvulares, como tratamiento para las valvulopatías degenerativas, ha favorecido el desarrollo de EIVP desplazando a las EI relacionadas con las valvulopatías reumáticas (9,22,29,112,118).

En nuestra serie, al igual que en la publicada por Ortega Loubon *et al.* en 2019, los pacientes con EIRAS son más mayores y hombres, tienen mayor comorbilidad en general y, en mayor porcentaje, son portadores de DEC (117). La bacteriemia o infección relacionada con el catéter es el principal origen de las EIRAS cuando se consigue averiguar el origen y, esto solo ocurre en el 46% de los episodios a diferencia de otros estudios donde alcanzan el 60-70% (23,24). Además, se observaron otros factores de riesgo como insuficiencia renal, HTA, diabetes y fibrilación auricular. Los pacientes de nuestra serie presentaron cardiopatía predisponente en el 73% de los casos, que son cifras superiores a las encontradas por Fernández Hidalgo *et al.* (24). Este hecho junto con la mayor edad de nuestros pacientes, que conlleva mayor exposición al medio hospitalario, ya sea por un aumento de implantes de prótesis y dispositivos, como de mayores estancias hospitalarias y uso de catéteres, se acompaña de una mayor mortalidad de los pacientes con EIRAS. El tiempo de diagnóstico desde el inicio de los síntomas es menor en el caso de las EIRAS como cabe esperar, al estar en contacto con el medio sanitario. Como en la mayoría de estudios publicados, los agentes causales aislados con más frecuencia son estafilococos, sobre todo *S. aureus*, seguido de *E. faecalis* (6,24,117). Más del 40% de los pacientes recibieron antibióticos antes de la extracción de los hemocultivos y en un 15% fueron EIHCN. En el estudio de Fernández Hidalgo *et al.* de 2008, las EIHCN supusieron tan solo el 2,5% de las EIRAS (24) y en el de Lomas *et al.* 2010 el 7% (23). La válvula afectada con más frecuencia fue la aórtica, aunque

no hubo diferencias significativas al compararlas con las EI comunitarias y hubo mayor afectación de DEC ( $p < 0,01$ ) (6,117). Las vegetaciones de más de 1 cm aparecen con menor frecuencia que en las comunitarias probablemente porque el diagnóstico se realiza antes, aunque alcanzan hasta el 40% en las EIRAS y son el principal motivo para la cirugía. Aunque en más del 80% de los episodios la cirugía estaba indicada, solo se realizó en la mitad de ellas y esto fue debido principalmente a las características de los pacientes que condicionaban mayor mortalidad esperable por la propia intervención, entre ellos la edad y el índice de Charlson mayor, como también ocurre en numerosos estudios (24,117). De los intervenidos fallecieron el 21,7%, y de los no intervenidos con indicación de cirugía fallecieron 85,7%. La mortalidad global relacionada con EI al año de los pacientes con EIRAS fue del 45% superior al 29% descrito por Ortega Loubon *et al.* e inferior al 59% descrito por Fernández Hidalgo *et al.* en 2008 (24,117).

Las manifestaciones clásicas de la endocarditis como las manchas de Roth y los nódulos de Osler en la actualidad aparecen en menos del 2% de los casos (4,6); en nuestra serie aparecieron en conjunto en el 2,2% de los episodios. Esta disminución de la aparición de fenómenos inmunológicos probablemente sea debido al diagnóstico precoz de los casos que ocurrió en más del 75% de los episodios en el primer mes desde el inicio de los síntomas cifra inferior al 86% descrito por Muñoz *et al.* (4). Más de dos tercios de los pacientes presentaban fiebre en el momento del diagnóstico y soplo en el 40%, cifra cercana al 32% de la publicación de Muñoz *et al.* (4). Otros síntomas de presentación frecuentes en nuestro estudio fueron las manifestaciones de fallo cardiaco y de eventos neurológicos que contrastan con el predominio de manifestaciones respiratorias y alteraciones renales de la cohorte de Muñoz *et al.* (4). Las complicaciones clínicas aparecieron en más de la mitad de los pacientes y las más frecuentes fueron la insuficiencia cardiaca, los fenómenos embólicos y la insuficiencia renal.

## 5. DISCUSIÓN

---

La frecuencia de embolismos neurológicos en la literatura oscila entre el 15 y el 30% (4,38) y en nuestra serie fue del 15% aunque esta cifra puede ser inferior a la real ya que no se analizaron las pruebas de imagen neurológicas para valorar embolias silentes que suelen estar presentes en el 30 a 60% de pacientes con EI (119). El agente etiológico más frecuente en los casos con complicaciones del SNC, como en el resto de publicaciones, es *S. aureus*. Como en el resto de publicaciones, las lesiones neurológicas por EI en nuestra serie afectaron con mayor frecuencia a mujeres y la mortalidad asociada fue mayor. A pesar de ser un criterio mayor para la cirugía, se intervinieron quirúrgicamente menos de la mitad de los pacientes, probablemente por la alta mortalidad esperada. En las últimas guías se recomienda no retrasar la cirugía cuando esté indicada ante un evento cerebral isquémico excepto cuando si se produce un daño cerebral extenso o una hemorragia intracraneal. El momento óptimo para la cirugía en estos casos no está claro, pero datos de estudios recientes están a favor de la cirugía precoz excepto cuando hay hemorragia que se recomienda retrasarla 4 semanas (38,72).

Las técnicas de diagnóstico microbiológico han mejorado en los últimos años, utilizándose ya de rutina en muchos laboratorios técnicas rápidas de identificación microbiológica que permiten informar al clínico de los resultados en menos de 24 horas con el consiguiente reajuste de tratamiento y modificaciones en la actitud a seguir. En nuestro caso, se identificaron los microorganismos etiológicos con hemocultivos y espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/ Ionization Time of Flight) desde su instalación en nuestro laboratorio en 2015. Con estas 2 técnicas se diagnosticaron casi el 83% de las EI de nuestra serie que en su mayor parte fueron debidas a estafilococos (43%), seguidos de estreptococos (18%) y enterococos (11%), cifras que no difieren demasiado a las de otros estudios.

En nuestra serie 2 episodios de EI fueron causados por *S. lugdunensis*, pero a pesar de la agresividad que se le atribuye en la literatura, en nuestros casos la evolución fue satisfactoria, lo que coincide con los resultados de un reciente estudio canadiense (120).

El aumento de EI por enterococo ha sido progresivo en las últimas décadas y es aislado en el 10-15% de las EI; suelen ser causadas por *E. faecalis* y relacionadas con el medio sanitario. Los pacientes con EI enterocócica son más mayores, mujeres y con más comorbilidades (121). El incremento de las resistencias de los enterococos a ampicilina y vancomicina, sobre todo de *E. faecium*, es consecuencia de la exposición previa a antibióticos como cefalosporinas y penicilinas, como la piperacilina, que son activas frente a bacilos gram negativos y algunas bacterias gram positivas, pero no frente a *E. faecium*, lo que finalmente modifica la microbiota intestinal y favorece la colonización digestiva por enterococos resistentes (122).

El aislamiento de flora polimicrobiana como causa de la EI suele ocurrir en pacientes con tratamientos intravenosos en infusión prolongada, cardiopatías congénitas con shunt y en pacientes con UDVP. En nuestra serie estos aislamientos simultáneos ocurrieron exclusivamente en pacientes con EIVP y en la mayor parte de los casos fueron EIRAS. En el 26% de los casos se administró antibiótico antes de la extracción de los hemocultivos y en el 12% de los casos no se consiguió identificar el agente causal.

Los hemocultivos resultan negativos en las EI entre el 2 y el 40% de los casos (42), habiendo estudios en los que representan hasta el 70% del total de casos (41). Las principales causas de las EIHCN son 2: el haber recibido antibióticos antes de la extracción de los hemocultivos y el que el agente causal sea un microorganismo que no puede crecer en medios de cultivo convencionales, como algunos hongos y algunas bacterias intracelulares. En general, la etiología más común de las EIHCN es muy parecida a las EI con hemocultivo positivo, como se puede observar al realizar otras técnicas diagnósticas (32). En este estudio realizado por el grupo de Marsella, los agentes que produjeron “verdaderos” casos de EIHCN fueron *C. burnetii*, *Bartonella* spp. y *T. whipplei* representando el 8%, 6,7% y 1,1%, respectivamente. En el registro de la cohorte GAMES realizado entre 2008 y 2018 que recogía 4315 casos de EI, hubo un 15,2% (657/4315) de EIHCN y mediante técnicas serológicas y PCR se

## 5. DISCUSIÓN

---

diagnosticaron un 8,8% de EI causadas por *C. burnetii*, un 5,4% de EI causadas por *T. whipplei* y un 2,7% de EI causadas por *Bartonella* spp. En nuestra serie, aunque el tamaño de la muestra es pequeño, también se han detectado estos mismos agentes (36,37) pero en nuestro estudio, no se identificaron patógenos “habituales” al utilizar estas técnicas. Las recomendaciones de Fournier *et al.*, Liesman *et al.* y Habib *et al.* para el diagnóstico de las EIHCN son las siguientes (17,32,123):

- Serologías para diagnosticar infecciones por *Bartonella* spp, *Brucella* spp, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *C. burnetii*.
- RT-PCR específicas para identificar *Bartonella* spp, *E. faecium*, *E. faecalis*, *Mycoplasma hominis*, *S. aureus*, *C. burnetii*, *T. whipplei* y estreptococos de los grupos *gallolyticus* y *S. oralis*.
- Si estas técnicas son negativas, recomiendan la realización de PCR universal con detección del gen 16S ARNr para bacterias y 18S ARNr para hongos.
- Si resulta negativa, recomienda estudios de autoinmunidad, marcadores tumorales, y auto-inmunohistoquímica.

En cuanto al tejido valvular recomiendan realizar cultivo y análisis histológico y si son negativos, la misma batería de RT-PCR que recomiendan en sangre. Mediante técnicas serológicas de detección de anticuerpos se diagnosticaron 2 EI por *C. burnetii* y 1 por *Bartonella* spp. (36). Utilizando técnicas moleculares de PCR en sangre (ARNr del gen 16S y específicas frente a *C. burnetii* y *Bartonella* spp.) se identificaron 1 EI por *C. burnetii* (diagnosticada también mediante serología) y 2 EI por *T. whipplei*. En nuestro hospital, estamos muy sensibilizados con estos agentes intracelulares, y el laboratorio de Patógenos Especiales tiene experiencia con los mismos por lo que se practica su detección, a pesar de no estar disponibles en muchos hospitales. Otros métodos que se están incorporando en el diagnóstico microbiológico son las técnicas de metagenómica sin que esté establecido cual es el papel de las mismas en el diagnóstico de las endocarditis. Estas técnicas consisten en la secuenciación masiva del gen ARNr 16S combinadas con herramientas bioinformáticas y están generando gran

interés en el diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas. En el estudio realizado por Santibáñez *et al.* para evaluar la utilidad de la secuenciación masiva en tejido valvular de pacientes con EI, se observó correlación entre los resultados de metagenómica, hemocultivos y PCR en la mayoría de los casos, pero no mejoró el diagnóstico de EI. En nuestra opinión, y con la cautela que se debe tener ante una técnica no estandarizada, podría ser útil en el diagnóstico tras la cirugía cuando con las técnicas habituales no se consiguen aclarar la etiología.

A destacar, que en un pequeño número de casos permite la identificación de una posible etiología mixta no siempre identificable con los medios habituales (46). Finalmente, resaltar la importancia del diagnóstico etiológico ya que la ausencia de diagnóstico microbiológico conlleva mayor mortalidad (78) y mayor riesgo de recaída (17), aunque en nuestra serie no se observó mayor mortalidad en este grupo.

La ecocardiografía, tanto transesofágica como transtorácica, es la prueba de imagen de elección en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EI. Siempre que se sospeche una EI debe realizarse una ETT y si es negativa y la sospecha clínica es alta, debe realizarse una ETE. También debe realizarse una ETE cuando la calidad de la ETT es subóptima y para descartar complicaciones locales. La sensibilidad de la ETE es mayor en pacientes con prótesis valvulares y DEC. Se recomienda repetir la ecocardiografía en pacientes con alta sospecha clínica en los que la prueba inicial fue negativa, pero es preferible hacerla cuando han pasado al menos 7 días.

En los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, se recomienda la realización de una ecocardiografía por la virulencia del germen y complicaciones que suelen aparecer en las infecciones provocadas por este microorganismo (124,125). En general, se recomienda realizar ETE incluso en pacientes con EI con ETT diagnóstica, excepto en las que afectan a válvulas derechas nativas con ETT de buena calidad e imágenes ecocardiográficas claramente diagnósticas de EI (17).

## 5. DISCUSIÓN

---

En nuestra serie, se realizó ETT en el 98% de los casos y ETE en el 95%. La visualización de vegetaciones de más de 1 cm se produjo en casi el 50% de los casos, aunque no parece haber relación con el retraso diagnóstico en este caso (como en las EIRAS sí que lo había) y se dieron en porcentajes similares en los 3 grupos. Lo mismo ocurre con el diagnóstico de los abscesos perivalvulares y otras complicaciones cardíacas que alcanzaron hasta el 30% de los episodios, aunque fueron más frecuentes en el grupo de las EIVP.

Aunque la base del diagnóstico de la endocarditis es el uso combinado de hemocultivos y ecocardiografía, en pacientes con material protésico, ya sean válvulas o dispositivos de estimulación cardíaca (126), el uso de las nuevas técnicas de imagen como la FDG PET-TC, permite aumentar el número de diagnósticos y hacer que los posibles sean definidos. Además, identifican complicaciones cardíacas y extracardíacas lo que permite modificar el manejo terapéutico en determinadas situaciones (17). En nuestra serie se realizaron pocas pruebas de imagen complementarias, teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados con las técnicas habituales. De los casos en los que se realizó FDG-PET-TC, en nuestro estudio, hubo un alto porcentaje de pacientes con PET-TC negativo y EI positiva en la ecocardiografía que consideramos falsos negativos y esto puede ser debido a que la técnica no se realizó de la forma correcta (en muchos casos sin protocolo específico de EI), a que el tamaño de las lesiones cardíacas era pequeño para ser detectado con esta prueba, a que la endocarditis se produjera sobre válvulas nativas, a retraso en la realización del PET-TC y por tanto mayor exposición a antibioterapia o al uso de corticoides (52). En nuestra serie, no se realizó SPECT-TC con leucocitos marcados en ningún caso.

El manejo de la EI debe ser multidisciplinar tanto desde el punto de vista del diagnóstico como en el del tratamiento. El equipo médico debe incluir microbiólogos, infectólogos, cardiólogos, neurólogos y cirujanos cardiovasculares (127). A pesar de que en los grandes centros estos equipos



funcionan desde hace años, del avance en las técnicas de diagnóstico y la mejora en el uso de antibióticos, así como la aparición de nuevos antibióticos, la mortalidad asociada a la EI sigue siendo elevada, alcanzando cifras que oscilan entre el 25 y el 30% (4,6,9,21,54,128).

La mortalidad global en nuestra serie fue del 39% a los 12 meses de seguimiento con un ligero descenso en los últimos años incluidos en el estudio. A pesar de que los tratamientos médico y quirúrgico se realizaron siguiendo las pautas de tratamiento indicadas en las guías en cada momento del estudio, la elevada mortalidad encontrada en nuestra serie está relacionada con factores como padecer cirrosis, HTA, presentar valvulopatía degenerativa antes del diagnóstico, ser portador de prótesis, recibir anticoagulantes orales, desarrollar insuficiencia cardiaca como complicación clínica y desarrollar complicaciones postquirúrgicas. Los pacientes con EI de sexo masculino presentaron un riesgo 5 veces menor de fallecer que los de sexo femenino. La realización de la cirugía cuando estaba indicada conllevó un riesgo 500 veces menor que el no realizarla. La edad y la comorbilidad se asociaron a la mayor mortalidad, pero no de manera independiente. Además, en nuestra serie pudo influir el retraso en el diagnóstico en algunos casos y el consiguiente retraso en el ajuste del tratamiento médico.

El tratamiento antibiótico de la EI se prolonga en la mayoría de los casos durante 4-6 semanas y se sabe que el riesgo de complicaciones es menor cuando han transcurrido las 2 primeras semanas, por lo que, si es posible, se recomienda continuarlo en hospitales de día o en hospitalización a domicilio (129–131). Además, los pacientes que se intervienen precozmente suelen evolucionar favorablemente, con lo que disminuyen su estancia hospitalaria y las complicaciones relacionadas con la misma. En nuestra serie, en una cuarta parte de los episodios el tratamiento se pudo completar en hospitalización a domicilio, lo que supone una mejora en la calidad percibida por los pacientes como sucede en el resto de situaciones clínicas en los que se puede utilizar este servicio.

## 5. DISCUSIÓN

---

A pesar de que la cirugía cardíaca de recambio valvular o de dispositivos es un procedimiento quirúrgico complejo, queda demostrado en numerosos estudios que en los casos en los que está indicada y se realiza, hacerlo de forma precoz en casos seleccionados, disminuye la mortalidad (72-77). Por el contrario, como muestra Ramos Martínez *et al.*, no intervenir a pacientes con indicación de cirugía implica una mortalidad que oscila entre el 25% y el 70%, según la causa que justifica la indicación de cirugía. Si la indicación de cirugía viene dada por la situación de fallo cardíaco esta mortalidad sube hasta el 40% (con diferencias entre grupos de fallecidos y no fallecidos), y es del 25% en los casos en los que la indicación viene dada por el riesgo de embolia y del 70% en los casos de infección persistente (132). En nuestra serie, en más del 75% de los episodios, la cirugía estaba indicada, pero no se realizó en una tercera parte, lo que supuso una mortalidad en este grupo de hasta el 78%. De los 10 casos con indicación para cirugía que fallecieron antes de que se pudiera realizar, 7 de ellos se produjeron en el periodo previo a que en las guías se recomendara la precocidad en la intervención cuando está indicada.

Las características que diferenciaron a los pacientes con indicación quirúrgica intervenidos de los no intervenidos fueron la edad y el índice de comorbilidad de Charlson, el que se tratara de EIRAS y EIVP, el que el agente etiológico fuera *S. aureus* y el desarrollo de insuficiencia cardíaca y fenómenos embólicos neurológicos. En nuestro estudio, la principal indicación de cirugía fue el alto riesgo de embolia por vegetaciones de más de 1 cm.

En estudios nacionales e internacionales, se ha postulado que las mujeres se intervienen menos y que es mayor la mortalidad entre ellas (133,134), sin embargo, hay estudios en los que no se aprecian estas diferencias (135,136). En nuestra serie la frecuencia de EI en mujeres es inferior (28% mujeres vs 72% varones) y su mortalidad es ligeramente inferior en general (47% mujeres vs 53% varones) pero mayor en el subgrupo de mortalidad postcirugía (56% mujeres vs 43% varones;  $p < 0,01$ ).

Tras la intervención quirúrgica, más del 20% de nuestros pacientes fallecieron, cifras similares a las observadas en la cohorte GAMES siendo los factores asociados la edad, el índice de Charlson, el sexo femenino, la presencia de complicaciones antes de la cirugía sobre todo la insuficiencia cardiaca y la infección persistente, la indicación urgente para la realización de la cirugía y el desarrollo de complicaciones tras la intervención. El sexo masculino y la cirugía electiva se comportaron como factores protectores. La principal causa de mortalidad fue el fallo cardiaco.

Estudios recientes preconizan la intervención quirúrgica incluso en pacientes con alto riesgo, ya que los beneficios de la intervención disminuyen la mortalidad en estos pacientes (137).

## 5. DISCUSIÓN

---

### 5.2 ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA* SPP. EN ESPAÑA

Hasta la fecha la EI sigue siendo una enfermedad grave incluso en países desarrollados. Aunque en la mayor parte de los casos, los agentes causales son cocos Gram-positivos, hay un porcentaje no desdeñable de casos causados por microorganismos como *Bartonella* spp., *C. burnetii*, *T. whipplei* y otros que deben ser tenidos en consideración. En esta serie revisamos las características de las EI por *Bartonella* spp. en nuestro país.

La prevalencia de las EI por *Bartonella* spp. varía entre los distintos países y tiene una distribución mundial ya que se han notificado casos en Europa y Norteamérica, pero también en Asia y África (98–100,102). En Europa, representa hasta el 4,5% de las EI y hasta el 30% de las EIHCN (13,32). En otras regiones como Túnez o Argelia alcanzan cifras del 9,8% y 15,6%, respectivamente (99,138). En España, según los datos registrados en la cohorte GAMES las EI por *Bartonella* spp. representan el 2% de las EIHCN y el 0,3% del total de casos de EI (4,21). En esta serie se recogen 17 casos de la cohorte GAMES y otros 4 procedentes de un hospital que no forma parte del GAMES. Las cifras de EI por esta bacteria pueden estar infraestimadas dadas las dificultades en el diagnóstico de la misma debido a distintas razones. La presentación clínica atípica, sin fiebre en más de la mitad de los casos o con cuadros de insuficiencia cardiaca en fases avanzadas de la enfermedad, contribuyen al retraso en el diagnóstico. Este hecho refuerza la necesidad de realizar una ecocardiografía para el diagnóstico. Las manifestaciones embólicas en las EI por *Bartonella* spp. son poco frecuentes. La existencia de cardiopatía predisponente es un hecho frecuente en las EI por *Bartonella* spp. alcanzando cifras del 40% y de hasta el 62% en las EI por *B. quintana*. La válvula afectada con más frecuencia en la serie aquí analizada es la aórtica, al igual que se describe en otros artículos (81,83,128,130,132–134).

Es importante resaltar que, en los datos aquí presentados, la mayor parte de los casos de EI por *Bartonella* están causados por *B. henselae* mientras que, en la mayoría de series publicadas, el agente principal es *B. quintana* (102). Ninguno de los pacientes registrados en esta serie recordaba contacto con piojos o se

encontraba en situación de indigencia o pobreza y, el consumo abusivo de alcohol solo se observó en algunos casos. Estos factores suelen relacionarse con la infección por *B. quintana* y puede ser una explicación al menor número de casos por esta especie (104). Es importante resaltar también, que los casos de EI por *B. quintana* de esta serie eran, en su mayoría, inmigrantes procedentes de Moldavia, Pakistán y Marruecos, aunque el diagnóstico se realizó en Barcelona; la infección probablemente se produjo durante los viajes a sus países, lo que se pudo comprobar al menos en 2 casos que reconocieron haber visitado su país recientemente y haber pasado largas temporadas allí.

En cuanto al diagnóstico, el uso de la biología molecular añadida a los estudios serológicos ha permitido incrementar el número de diagnósticos etiológicos en las EIHCN. En los resultados aquí presentados, la prueba de laboratorio más rentable, en cuanto a diagnóstico, fue la PCR en tejido o sangre. La rentabilidad diagnóstica de la serología, sin embargo, fue escasa si se toman como referencia los puntos de corte establecidos en las guías, al igual que ocurre en otros estudios (82). Sólo el 35% de los pacientes con EI por *Bartonella* spp. confirmada por PCR tienen resultados serológicos concordantes con los títulos establecidos (IgG  $\geq$ 800 por inmunofluorescencia). En los últimos años, se está trabajando en métodos para mejorar la sensibilidad en el diagnóstico de las infecciones por *Bartonella* spp., como el uso de medios enriquecidos (139).

Por último, en lo referente al tratamiento, la mayoría de los pacientes recibieron alguna de las combinaciones terapéuticas recomendadas en las guías, pero dado el retraso en el diagnóstico, la mayoría precisaron de cirugía.

La mortalidad de las EI por *Bartonella* spp. en nuestra serie alcanza el 9.4%, cifras próximas a las que actualmente aparecen en la literatura (7%) y lejos de las cifras clásicas de mortalidad por este patógeno que alcanzaban hasta el 30%. Esto se debe, probablemente, a las mejoras en el diagnóstico (97,102,140).



# 6

## CONCLUSIONES





## 6. CONCLUSIONES

---

1.- La incidencia de EI en la Comunidad Autónoma de La Rioja ha aumentado a lo largo el periodo de estudio alcanzando un máximo de 4,5 por 100.000 habitantes. Este incremento de incidencia no solo es debido a los factores clásicos recogidos en la literatura. En nuestro estudio, la búsqueda activa de casos y el seguimiento estrecho de los posibles casos han permitido incrementar el número de diagnósticos.

2.- La mayor parte de los pacientes han sido varones (72%) con una edad media de 67 años.

3.- Las EIVN han sido las más frecuentes (67,4%), siendo el porcentaje de EIVP inferior a la media nacional (19,2%) y siendo éstas, en su mayor parte, de presentación tardía.

4.- En el 67,4% de los episodios, la endocarditis se ha desarrollado sobre una cardiopatía predisponente. Otros factores de riesgo implicados han sido la EPOC, el haber presentado EI con anterioridad, el uso de anticoagulantes, sobre todo en pacientes con prótesis, y el hecho de ser portador de prótesis o de dispositivo endovascular.

5.- Al igual que se recoge en la literatura, las EI en pacientes con cirrosis ha conllevado una mortalidad muy elevada (77%).

6.- En las EIADEC, la EPOC ha sido el factor de riesgo independiente más importante. Estas EIADEC se han producido, en la mayor parte de casos, en el primer año post-implante. A pesar de que los pacientes con EIADEC presentaban mayor edad que la observada en la cohorte nacional GAMES, en nuestro caso la mortalidad ha sido inferior.

7.- Las EIRAS han representado casi el 40% de todos los casos y, el 70% de ellas han sido nosocomiales. La mayor parte de pacientes con EIRAS han

## 6. CONCLUSIONES

---

sido varones con una edad media de 75 años y, los factores de riesgo más frecuentes han sido el ser portador de DEC, la HTA, la diabetes, la fibrilación auricular, la insuficiencia renal y el uso de antiagregantes o anticoagulantes. En un porcentaje muy elevado de casos, no se ha conseguido conocer el origen de la infección. En el 40% de casos, los pacientes con EIRAS han recibido antibióticos antes de la extracción del hemocultivo. La complicación más frecuente en este grupo, ha sido la insuficiencia cardiaca. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con EIRAS ha sido mayor que la de los pacientes con EI de adquisición comunitaria.

8.- Globalmente han aparecido complicaciones clínicas en más del 50% de los casos, siendo las más frecuentes, la insuficiencia cardiaca y los fenómenos embólicos. El 15% de pacientes ha presentado embolia cerebral.

9.- Los hemocultivos han permitido identificar el microorganismo causal en el 83% de los casos de EI.

10.- Las EIHCN han representado el 17% de los casos de EI, y se han podido identificar los agentes etiológicos mediante otras técnicas diagnósticas en un 3,7% adicional.

11.- En orden de frecuencia, los agentes principales implicados en el desarrollo de EI han sido *S. aureus* (26%), ECN (16%), EGV (14%) y *E. faecalis* (11%).

12.- En los pacientes con EIVN, los principales agentes han sido *S. aureus* (31%), EGV (20%) y *E. faecalis* (11%).

12.- En los pacientes con EIVP, los principales agentes han sido ECN (31%), *S. aureus* (11,5%) y *E. faecalis* (11,5%).

13.- En los pacientes con EIADEC, los principales agentes han sido *S. aureus* y ECN, en igual porcentaje (28%).

## 6. CONCLUSIONES

---

14.- En los pacientes con EIRAS, los principales agentes han sido *S. aureus* (36%), ECN (21%) y *E. faecalis* (13,2%).

15.- Las EI con etiología polimicrobiana han ocurrido exclusivamente en EIVP y han estado relacionadas con la asistencia sanitaria en la mayor parte de casos.

16.- Aunque *Bartonella* spp. no representan una causa frecuente de EI, deben ser consideradas en las EIHCN, incluso cuando no hay contacto con animales, piojos o los factores de riesgo clásicos están ausentes. Una serología con títulos inferiores a los recomendados en las guías no debe excluir esta posibilidad etiológica, y se deben realizar pruebas de biología molecular para descartar definitivamente el diagnóstico. En la serie que analizamos de EI por *Bartonella* spp. en España, el recambio valvular fue necesario en el 76,2% de los casos y, la mortalidad fue del 14,3%.

17.- En nuestra serie, se ha realizado ETT al 100% de los pacientes y ETE al 96,3%. No han sido precisas otras técnicas de imagen en el diagnóstico.

18.- La cirugía ha estado indicada en el 77% de los casos, aunque no se ha realizado en una tercera parte de los casos, lo que ha implicado una mortalidad de hasta el 78% en este grupo de pacientes. Tras la intervención quirúrgica, el 22% de nuestros pacientes han fallecido y los factores asociados han sido la edad, el sexo femenino, el índice de Charlson, la presencia de complicaciones antes de la cirugía, sobre todo la insuficiencia cardiaca y la infección persistente, la indicación urgente para la realización de la cirugía y el desarrollo de complicaciones tras la intervención

19.- La mortalidad en nuestra serie (39%) ha sido mayor que la que aparece en los registros nacionales (30%). Los factores de mal pronóstico más frecuentes han sido la cirrosis, la HTA, presentar una valvulopatía degenerativa, ser portador de prótesis, recibir anticoagulantes orales, desarrollar insuficiencia cardiaca

## 6. CONCLUSIONES

---

como complicación clínica y desarrollar complicaciones postquirúrgicas. El no realizar la cirugía cuando estaba indicada también ha tenido como consecuencia un aumento en la mortalidad global. El sexo masculino ha sido un factor protector.

20.- La frecuencia de EI en mujeres ha sido inferior comparada con las EI en varones en nuestra serie, pero las mujeres han presentado mayor mortalidad tras la cirugía.

21.- La EI es un proceso con elevada gravedad, que precisa de un abordaje multidisciplinar y coordinado por especialistas con amplia experiencia en esta patología con el objetivo principal de disminuir la morbimortalidad de estos pacientes.

# 7

## BIBLIOGRAFÍA



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Geller SA. Infective endocarditis: a history of the development of its understanding. *Autops Case Rep.* 2013;3(4):5–12.
2. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *BMJ.* 1885 Mar 7;1(1262):467–70.
3. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg.* 2003 Dec;76(6):S2230–9.
4. Muñoz P, Kestler M, De Alarcón A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current epidemiology and outcome of infective endocarditis: A multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (United States).* 2015;94(43).
5. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013 Sep;66(9):728–33.
6. Murdoch DR, Corey RG, Hoen B, Miró M, Fowler VG, 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 Mar 9;169(5):463–73.
7. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, Moreno MDM, Fernández MAG. Infective Endocarditis—A Prospective Study at the End of the Twentieth Century. *Medicine.* 2001 Sep;80(5):298–307.
8. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber RE, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Jan 19;11(1):35–50.
9. 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 Dec 9;8(12):e82665.
10. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May;59(22):1968–76.
11. Fowler VG, Scheld WM, Bayer A. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. Endocarditis e infecciones endovasculares. Elsevier. Vol. 1. 2011. 1069–1116 p.
12. Fenollar F, Fournier P, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases.* 2001 Aug;33(3):312–6.
13. Houpikian P, Raoult D. Blood Culture-Negative Endocarditis in a Reference Center. *Medicine.* 2005 May;84(3):162–73.
14. Athan E, Chu VH, Pierre Tattevin M, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Infective Endocarditis Involving Implantable Cardiac Devices [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
15. Carrasco F, Anguita M, Ruiz M, Castillo JC, Delgado M, Mesa D, et al. Clinical features and changes in epidemiology of infective endocarditis on pacemaker devices over a 27-year period (1987–2013). *Europace.* 2016 Jun;18(6):836–41.
16. Herce B, Nazeyrollas P, Lesaffre F, Sandras R, Chabert JP, Martin A, et al. Risk factors for infection of implantable cardiac devices: data from a registry of 2496 patients. *Europace.* 2013 Jan 1;15(1):66–70.
17. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2015. p. 3075–123.

## 7. BIBLIOGRAFIA

18. Akinosoglou K, Apostolakis E, Marangos M, Pasvol G. Native valve right sided infective endocarditis. *Eur J Intern Med.* 2013 Sep;24(6):510–9.
19. Baddour LM, Cha YM, Wilson WR. Infections of Cardiovascular Implantable Electronic Devices. *New England Journal of Medicine.* 2012 Aug 30;367(9):842–9.
20. Gutiérrez Carretero E, Arana Rueda E, Lomas Cabezas JM, Laviana Martínez F, Villa Gil-Ortega M, Acosta Martínez J, et al. Infections in Cardiac Implantable Electronic Devices: Diagnosis and Management in a Referral Center. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2017 May;70(5):355–62.
21. Grupo de apoyo al manejo de la endocarditis en España. [www.seicav.org](http://www.seicav.org).
22. Benito N. Health Care–Associated Native Valve Endocarditis: Importance of Non-nosocomial Acquisition. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):586.
23. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Health Care - associated infected endocarditis. An undesirable effect of health care universalization. *Clinical Microbiology and Infection.* 2009 Sep;
24. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases.* 2008 Nov 15;47(10):1287–97.
25. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Leconte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of staphylococcus aureus in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. Vol. 54, *Clinical Infectious Diseases.* 2012. p. 1230–9.
26. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. In: *Lancet.* Elsevier B.V.; 2004. p. 139–49.
27. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al. Global and Regional Burden of Infective Endocarditis, 1990–2010: A Systematic Review of the Literature. *Glob Heart.* 2014 Mar 1;9(1):131.
28. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec;70(22):2795–804.
29. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana J, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. Vol. 19, *Current Infectious Disease Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2017.
30. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. Incidence of Infective Endocarditis Due to Viridans Group Streptococci Before and After the 2007 American Heart Association’s Prevention Guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2015 Jul;90(7):874–81.
31. Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jun 12;8(6):322–36.
32. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis. *Medicine.* 2017 Nov;96(47):e8392.
33. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 5;70(22):2795–804.
34. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Estado actual de la endocarditis infecciosa: nuevas poblaciones de riesgo, nuevos retos diagnósticos y terapéuticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Feb 1;36(2):69–71.
35. Silvestre García J, Aguado García JM, García Guerrero JJ. Infecciones en el sistema de marcapasos. Extracción de electrodos. Estimulación permanente por vía femoral. *Revista Española de Cardiología Suplementos.* 2007 Jan;7(7):145G-156G.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

36. García-Álvarez L, García-García C, Muñoz P, Fariñas-Álvarez M del C, Cuadra MG, Fernández-Hidalgo N, et al. Bartonella Endocarditis in Spain: Case Reports of 21 Cases. *Pathogens*. 2022 May 10;11(5):561.
37. García-Álvarez L, Sanz MM, Marín M, Fariñas M, Montejo M, Goikoetxea J, et al. Tropheryma whipplei endocarditis in Spain. *Medicine*. 2016 Jun;95(26):e4058.
38. Carneiro TS, Awtry E, Dobrilovic N, Fagan MA, Kimmel S, Weinstein ZM, et al. Neurological Complications of Endocarditis: A Multidisciplinary Review with Focus on Surgical Decision Making. *Semin Neurol*. 2019 Aug 18;39(04):495–506.
39. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*. 1994 Mar;96(3):200–9.
40. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/30/4/633/419335>
41. Heydari B KIKHSEEA. Infective endocarditis; report from a main referral teaching hospital in Iran. *Iran Journal Pharm Research*. 2017;16(1):390–8.
42. Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with Negative Blood Cultures. *New England Journal of Medicine*. 1992 Apr 30;326(18):1215–7.
43. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000 Apr 1;30(4):633–8.
44. Maneg D, Sponsel J, Müller I, Lohr B, Penders J, Madlener K, et al. Advantages and Limitations of Direct PCR Amplification of Bacterial 16S-rDNA from Resected Heart Tissue or Swabs Followed by Direct Sequencing for Diagnosing Infective Endocarditis: A Retrospective Analysis in the Routine Clinical Setting. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1–10.
45. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, Ruef C, Bottger EC, Altwegg M. Etiologic Diagnosis of Infective Endocarditis by Broad-Range Polymerase Chain Reaction: A 3-Year Experience. *Clinical Infectious Diseases*. 2003 Jul 15;37(2):167–72.
46. Santibáñez P, García-García C, Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, De Toro M, et al. What Does 16S rRNA Gene-Targeted Next Generation Sequencing Contribute to the Study of Infective Endocarditis in Heart-Valve Tissue? 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens11010000>
47. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Sep;14(3):631–8.
48. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *European Journal of Echocardiography*. 2010 Mar 1;11(2):202–19.
49. Jiménez-Ballvé A, Pérez-Castejón MJ, Delgado-Bolton RC, Sánchez-Enrique C, Vilacosta I, Vivas D, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in prosthetic infective endocarditis and cardiac implantable electronic device infection: comparison of different interpretation criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Dec 5;43(13):2401–12.
50. Abikhzer G, Martineau P, Grégoire J, Finnerty V, Harel F, Pelletier-Galarneau M. [18F]FDG-PET CT for the evaluation of native valve endocarditis. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022 Feb 16;29(1):158–65.

## 7. BIBLIOGRAFIA

51. Primus CP, Clay TA, McCue MS, Wong K, Uppal R, Ambekar S, et al. 18F-FDG PET/CT improves diagnostic certainty in native and prosthetic valve Infective Endocarditis over the modified Duke Criteria. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022 Oct 24;29(5):2119–28.
52. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jan;17(1):e1–14.
53. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: A prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019 Oct 14;40(39):3222-3232B.
54. Gálvez-Acebal J, López-Cortés LE. Infective endocarditis: New forms of the disease, new therapeutic options. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 Aug;37(7):425–7.
55. Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Martínez-Marcos FJ, Plata-Ciezar A, De La Torre-Lima J, López-Cortés LE, et al. Clinical and prognostic differences between methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *BMC Infect Dis*. 2020 Dec 21;20(1):160.
56. Cosgrove SE, Vigiiani GA, Champion M, Fowler Jr, VG, Abrutyn E, Corey GR, et al. Initial Low-Dose Gentamicin for *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Mar 15;48(6):713–21.
57. Ramos-Martínez A, Muñoz Serrano A, de Alarcón González A, Muñoz P, Fernández-Cruz A, Valerio M, et al. Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2018 Jul;24(7):555–62.
58. Buchholtz K, Larsen CT, Schaadt B, Hassager C, Bruun NE. Once versus Twice Daily Gentamicin Dosing for Infective Endocarditis: A Randomized Clinical Trial. *Cardiology*. 2011;119(2):65–71.
59. Dahl A, Rasmussen R V., Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, et al. Enterococcus faecalis Infective Endocarditis. *Circulation*. 2013 Apr 30;127(17):1810–7.
60. Shrestha NK, Shah SY, Wang H, Hussain ST, Pettersson GB, Nowacki AS, et al. Rifampin for Surgically Treated Staphylococcal Infective Endocarditis: A Propensity Score-Adjusted Cohort Study. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jun;101(6):2243–50.
61. Miró JM, García-de-la-Mària C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Río A, et al. Addition of Gentamicin or Rifampin Does Not Enhance the Effectiveness of Daptomycin in Treatment of Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct;53(10):4172–7.
62. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 Dec 1;68(12):2921–6.
63. Miró JM, Entenza JM, del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, et al. High-Dose Daptomycin plus Fosfomicin Is Safe and Effective in Treating Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Aug;56(8):4511–5.
64. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of Streptococcal Endocarditis with a Single Daily Dose of Ceftriaxone and Netilmicin for 14 Days: A Prospective Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases*. 1995 Dec 1;21(6):1406–10.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

65. Kaye KS, Anderson DJ, Choi Y, Link K, Thacker P, Sexton DJ. The Deadly Toll of Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in Community Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 May 15;46(10):1568–77.
66. Gomez Casanova N SRMMBJ. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Revista Española de Quimioterapia*. 2017;30(6):391–6.
67. 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. *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1435–86.
68. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 31;380(5):415–24.
69. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. Euroscore II. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2012 Apr 1;41(4):734–45.
70. Fernández-Hidalgo N, Ferreria-González I, Marsal JR, Ribera A, Aznar ML, de Alarcón A, et al. A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 Oct 1;24(10):1102.e7-1102.e15.
71. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan;69(3):325–44.
72. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jun 28;366(26):2466–73.
73. Varela Barca L, López-Menéndez J, Navas Elorza E, Moya Mur JL, Centella Hernández T, Redondo Palacios A, et al. Long-term prognosis after surgery for infective endocarditis: Distinction between predictors of early and late survival. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 Aug;37(7):435–40.
74. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic Stratification of Patients with Left-Sided Endocarditis Determined at Admission. *Am J Med*. 2007 Apr;120(4):369.e1-369.e7.
75. Wang A. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1354.
76. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J, et al. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. *Circulation*. 2004 Apr 13;109(14):1745–9.
77. Gálvez-Acebal J, Almendro-Delia M, Ruiz J, de Alarcón A, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, et al. Influence of Early Surgical Treatment on the Prognosis of Left-Sided Infective Endocarditis: A Multicenter Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 2014 Oct;89(10):1397–405.
78. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, Bermejo J, de Alarcón González A, Fariñas MC, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of inhospital mortality. *Int J Cardiol*. 2016 Oct;220:162–5.
79. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, Bermejo J, de Alarcón González A, Fariñas MC, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of inhospital mortality. *Int J Cardiol*. 2016 Oct;220:162–5.
80. Battistini TS. Estudios Sobre la Verruga Peruana. *La Acción Médica*: Lima, Peru, 1929.
81. Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*. 1993;17(4).

## 7. BIBLIOGRAFIA

82. Edouard S, Nabet C, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. Bartonella, a Common Cause of Endocarditis: a Report on 106 Cases and Review. *J Clin Microbiol*. 2015 Mar;53(3):824–9.
83. García JC, Núñez MJ, Castro B, Fernández JM, Portillo A, Oteo JA. Hepatosplenic Cat Scratch Disease in Immunocompetent Adults. *Medicine*. 2014 Oct;93(17):267–79.
84. Oteo JA, Castilla A, Arosey Á, Ramón Blanco J, Ibarra V, Enrique Morano L. Endocarditis por Bartonella spp. Aportación de tres nuevos casos y revisión de la literatura nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006 May;24(5):297–301.
85. Zellali K, Benard E, Smokvina E, Belgaid A, Labbé F, Bertrand V. Multifocal pelvic osteomyelitis in a child associated with cat-scratch disease: a case report and review of the literature. *Paediatr Int Child Health*. 2019 Oct 2;39(4):290–3.
86. VanderHeyden TR, Yong SL, Breitschwerdt EB, Maggi RG, Mihalik AR, Parada JP, et al. Granulomatous hepatitis due to Bartonella henselae infection in an immunocompetent patient. *BMC Infect Dis*. 2012 Dec 23;12(1):17.
87. Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Féménia F, Raymond P, Croce O, La Scola B, et al. Identification of Novel Zoonotic Activity of Bartonella spp., France. *Emerg Infect Dis*. 2016 Mar;22(3):457–62.
88. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant RS, et al. Rochalimaea elizabethae sp. nov. isolated from a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol*. 1993 Apr;31(4):872–81.
89. Roux V, Eykyn SJ, Wyllie S, Raoult D. Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii as an Agent of Afebrile Blood Culture-Negative Endocarditis in a Human. *J Clin Microbiol*. 2000 Apr;38(4):1698–700.
90. Olarte L, Ampofo K, Thorell EA, Sanderson S, Doby E, Pavia AT, et al. Bartonella vinsonii Endocarditis in an Adolescent With Congenital Heart Disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012 May;31(5):531–4.
91. Fenollar F, Sire S, Raoult D. Bartonella vinsonii subsp. arupensis as an Agent of Blood Culture-Negative Endocarditis in a Human. *J Clin Microbiol*. 2005 Feb;43(2):945–7.
92. Avidor B, Graidy M, Efrat G, Leibowitz C, Shapira G, Schattner A, et al. Bartonella koehlerae, a New Cat-Associated Agent of Culture-Negative Human Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2004 Aug;42(8):3462–8.
93. Raoult D, Roblot F, Rolain JM, Besnier JM, Loulergue J, Bastides F, et al. First Isolation of Bartonella alsatica from a Valve of a Patient with Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2006 Jan;44(1):278–9.
94. Jeanclaude D, Godmer P, Leveiller D, Pouedras P, Fournier PE, Raoult D, et al. Bartonella alsatica endocarditis in a French patient in close contact with rabbits. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009 Dec;15:110–1.
95. Lin EY, Tsigrelis C, Baddour LM, Lepidi H, Rolain JM, Patel R, et al. Candidatus Bartonella mayotimonensis and Endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2010 Mar;16(3):500–3.
96. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserrat J, et al. Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15;125(8):646–52.
97. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, et al. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med*. 2003 Jan 27;163(2):226–30.
98. Goldstein LH, Saliba WR, Elias M, Zlotnik A, Raz R, Giladi M. Bartonella quintana endocarditis in east Africa. *Eur J Intern Med*. 2005 Nov;16(7):518–9.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

99. Znazen A, Rolain JM, Hammami N, Kammoun S, Hammami A, Raoult D. High prevalence of *Bartonella quintana* endocarditis in Sfax, Tunisia. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 May;72(5):503–7.
100. Tasher D, Raucher-Sternfeld A, Tamir A, Giladi M, Somekh E. *Bartonella quintana*, an Unrecognized Cause of Infective Endocarditis in Children in Ethiopia. *Emerg Infect Dis.* 2017 Aug;23(8).
101. Nakasu A, Ishimine T, Yasumoto H, Tengan T, Mototake H. Infective endocarditis associated with *Bartonella henselae*: A case series. *IDCases.* 2018;12:127–9.
102. Pecoraro A, Herbst P, Pienaar C, Taljaard J, Prozesky H, Janson J, et al. *Bartonella* species as a cause of culture-negative endocarditis in South Africa. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2021 Sep 7;40(9):1873–9.
103. Ghidey FY, Igbinosa O, Mills K, Lai L, Woods C, Ruiz ME, et al. Case series of *Bartonella quintana* blood culture-negative endocarditis in Washington, DC. *JMM Case Rep.* 2016 Aug;3(4):e005049.
104. Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, Mainardi JL, Marrie TJ, Bruneel F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: a study of 48 patients. *Medicine.* 2001 Jul;80(4):245–51.
105. Ding F, Shrestha NK, Chetrit M, Verma B, Gordon S, Pettersson GB, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics of *Bartonella* Infective Endocarditis: An 8-Year Single-Centre Experience in the United States. *Heart Lung Circ.* 2022 Mar;31(3):350–7.
106. Renesto P, Gouvernet J, Drancourt M, Roux V, Raoult D. Use of *rpoB* Gene Analysis for Detection and Identification of *Bartonella* Species. *J Clin Microbiol.* 2001 Feb;39(2):430–7.
107. Weisburg WG, Barns SM, Pelletier DA, Lane DJ. 16S ribosomal DNA amplification for phylogenetic study. *J Bacteriol.* 1991 Jan;173(2):697–703.
108. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2015 May;65(19):2070–6.
109. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994–2011. *Eur J Intern Med.* 2016 Nov;35:95–9.
110. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, Arshad V, Tariq W, Tleyjeh IM, et al. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart.* 2021 Oct 20;8(2):e001846.
111. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc.* 2020 May;95(5):982–97.
112. Forestier E, Fraise T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. *Clin Interv Aging.* 2016 Sep;Volume 11:1199–206.
113. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2013 Jul 2;34(26):1999–2006.
114. Fernández Guerrero ML, González López J, Górgolas M. Infectious endocarditis in patients with cirrhosis of the liver: a model of infection in the frail patient. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2010 Oct 13;29(10):1271–5.
115. Carrasco F, Anguita M, Ruiz M, Castillo JC, Delgado M, Mesa D, et al. Clinical features and changes in epidemiology of infective endocarditis on pacemaker devices over a 27-year period (1987-2013). Vol. 18, *Europace.* Oxford University Press; 2016. p. 836–41.

## 7. BIBLIOGRAFIA

116. Kim DH, Tate J, Dresen WF, Papa FC, Bloch KC, Kalams SA, et al. Cardiac Implanted Electronic Device-Related Infective Endocarditis: Clinical Features, Management, and Outcomes of 80 Consecutive Patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014 Aug;37(8):978–85.
117. Ortega-Loubon C, Muñoz-Moreno MF, García IA, Álvarez FJ, Gómez-Sánchez E, Bustamante-Munguira J, et al. Nosocomial Vs. Community-Acquired Infective Endocarditis in Spain: Location, Trends, Clinical Presentation, Etiology, and Survival in the 21st Century. *J Clin Med*. 2019 Oct 22;8(10):1755.
118. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of staphylococcus aureus in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. Vol. 54, *Clinical Infectious Diseases*. 2012. p. 1230–9.
119. Hess A, Klein I, Iung B, Lavallée P, Ilic-Habensus E, Dornic Q, et al. Brain MRI Findings in Neurologically Asymptomatic Patients with Infective Endocarditis. *American Journal of Neuroradiology*. 2013 Aug;34(8):1579–84.
120. Leis BT, Parekh DD, Macknak BF, Kogilwaimath S. Staphylococcus lugdunensis Endocarditis: Lower Mortality in the Contemporary Era? *CJC Open*. 2022 May;4(5):474–8.
121. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M, et al. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb;75(5):482–94.
122. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Apr 16;10(4):266–78.
123. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017 Sep;55(9):2599–608.
124. Rasmussen R V., Host U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2011 Jun 1;12(6):414–20.
125. Incani A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2013 Aug 17;32(8):1003–8.
126. Rodríguez-Alfonso B, Mitjavila Casanovas M, Castro Urda V, Cobo Marcos M, Sánchez Romero I, Ramos-Martínez A. PET/TC con 18F-FDG en la sospecha de infección asociada a dispositivos intracardiacos: rendimiento y utilidad diagnóstica. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Mar;74(3):238–46.
127. Mestres CA, Paré JC, Miró JM. Organization and Functioning of a Multidisciplinary Team for the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis: A 30-year Perspective (1985-2014). *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015 May;68(5):363–8.
128. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Infective endocarditis in the XXI century: Epidemiological, therapeutic, and prognosis changes. Vol. 30, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Elsevier Doyma; 2012. p. 394–406.
129. Cervera C, del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A, et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Oct;29(8):587–92.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

130. Goenaga Sánchez MÁ. Tratamientos antibióticos parenterales en domicilio en la endocarditis infecciosa. Situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Apr;31(4):272–3.
131. Pajarón M, Fernández-Miera MF, Dueñas JC, Allende I, Arnaiz AM, Fernández-Sampedro M, et al. 8. Costo-eficacia de un programa de alta temprana en el tratamiento de la endocarditis infecciosa apoyado en una unidad de hospitalización a domicilio. *Cirugía Cardiovascular*. 2017 Jan;24(1):e4.
132. Ramos-Martínez A, Calderón-Parra J, Miró JM, Muñoz P, Rodríguez-Abella H, Valerio M, et al. Effect of the type of surgical indication on mortality in patients with infective endocarditis who are rejected for surgical intervention. *Int J Cardiol*. 2019 May;282:24–30.
133. Castillo JC, Anguita MP, Delgado M, Ruiz M, Mesa D, Romo E, et al. Características clínicas y pronóstico de la endocarditis infecciosa en la mujer. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Jan;61(1):36–40.
134. Sambola A, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Roca I, González-Alujas T, Serra B, et al. Sex Differences in Native-Valve Infective Endocarditis in a Single Tertiary-Care Hospital. *Am J Cardiol*. 2010 Jul;106(1):92–8.
135. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: Pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007 Jan 8;39(2):101–7.
136. Sevilla T, Revilla A, López J, Vilacosta I, Sarriá C, Gómez I, et al. Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Dec;63(12):1497–500.
137. Garcia Granja PE, Lopez J, Vilacosta I, Saéz C, Cabezón G, Olmos C, et al. Prognostic impact of cardiac surgery in left-sided infective endocarditis according to risk profile. *Heart*. 2021;107(24).
138. Benslimani A, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Bacterial Zoonoses and Infective Endocarditis, Algeria. *Emerg Infect Dis*. 2005 Feb;11(2):216–24.
139. Oteo JA, Maggi R, Portillo A, Bradley J, García-Álvarez L, San-Martín M, et al. Prevalence of Bartonella spp. by culture, PCR and serology, in veterinary personnel from Spain. *Parasit Vectors*. 2017 Nov 7;10(1):553.
140. Houpikian P, Raoult D. Western immunoblotting for Bartonella endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Jan;10(1):95–102.

