



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

M^a José
García Pais

Tesis doctoral

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y EVOLUTIVA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL PACIENTE ANCIANO. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES RESPECTO A LA POBLACIÓN MÁS JOVEN. IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA EDAD.

Santiago de Compostela, 2024

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina

TESE DE DOUTORAMENTO

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y
EVOLUTIVAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL
PACIENTE ANCIANO. ANÁLISIS DE LAS
CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES RESPECTO A LA
POBLACIÓN MÁS JOVEN. IDENTIFICACION DE FACTORES
PRONÓSTICOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA EDAD.**

Autor

M^a José García Pais

Director: Antonio Antela López

Titor/a: Antonio Antela López

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN MEDICINA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO

Dña M^a José García País, estudiante del programa de Doctorado Investigación en Medicina Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, como autora de la tesis “CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL PACIENTE ANCIANO. ANALISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES RESPECTO A LA POBLACIÓN MÁS JOVEN” declaro que no tengo conflictos de interés en relación con la redacción y publicación de la presente tesis doctoral.

DEDICATORIA

A mis padres por enseñarme a trabajar con el corazón y con honestidad, especialmente a mi madre, ya octogenaria por su fortaleza y resiliencia a lo largo de toda su vida, con su esfuerzo y trabajo ha hecho posible que yo llegará hasta aquí.

A mi hermano Pablo por su paciencia y generosidad.

A mis sobrinos Pablito, Claudia y David que son la alegría de mi vida.

AGRADECIMEINTOS

Quería agradecer a Moncho, Juan y Eva su inestimable ayuda y apoyo en este largo y arduo camino, “la tesis”, lleno de altibajos y dificultades.

A Antonio Antela por su confianza.

Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.

Antonio Machado

La vida es conocimiento, recuerdo de experiencias pasadas y del camino recorrido. Este tramo del camino que he transitado mientras realizaba esta tesis me ha enseñado lo que realmente importa en la vida.

RESUMEN

Introducción:

Importancia: Es una realidad que la incidencia de la EI está aumentando y este incremento es especialmente relevante en la población mayor de 65 años que presenta un riesgo 5 veces mayor de endocarditis que la población general. Este incremento de la incidencia en ancianos junto con el envejecimiento de la población conlleva un aumento progresivo de los casos de endocarditis en este grupo de edad.

En los últimos años se han publicado estudios en los que han relacionado la EI en ancianos con un cuadro clínico menos grave, más larvado y con diagnóstico más tardío, pero con más complicaciones, mayor mortalidad y desestimados para cirugía con mayor frecuencia.

Los estudios que incluyen población anciana, en su mayoría se han centrado en pacientes mayores de 65 años, pero incluyendo pocos pacientes del subgrupo de los muy ancianos, mayores de 80 años. Por otro lado, algunos aspectos de la epidemiología y las características clínico/pronósticas de la endocarditis pueden variar entre diferentes hospitales dependiendo de factores relacionados con el tipo de población atendida y el tipo de hospital. La mayoría de los estudios proceden de centros terciarios con cirugía cardíaca, que presentan un sesgo de selección y derivación. Los pacientes con avanzada edad y/o comorbilidad son desestimados para cirugía con mayor frecuencia no siendo transferidos a centros quirúrgicos, al contrario que aquellos más jóvenes y con mejor estado de salud. Por ello estos estudios pueden no reflejar realmente sus características.

Estos hechos justifican estudios en esta cohorte específica de pacientes ancianos con endocarditis, en la que la presentación clínica, la evolución, la etiología, el abordaje terapéutico y el pronóstico pueden presentar características diferenciales. Además, consideramos muy relevante proporcionar datos de centros no quirúrgicos para comprender mejor la epidemiología, incidencia y el espectro clínico de la endocarditis.

Objetivos: Caracterizar la endocarditis infecciosa (EI) en el anciano, definido como aquel paciente de ≥ 65 años, en el Área Sanitaria de Lugo.

Analizar las características diferenciales comparando con los <65 años.

Evaluar la endocarditis en los octogenarios y analizar sus características diferenciales con los ancianos más jóvenes > 65 y < 79 años.

Método: Estudio retrospectivo de todos los pacientes con EI diagnosticados en el Hospital Universitario de Lugo desde enero de 1988 hasta diciembre de 2022. Dada la metodología de selección de casos empleada, no hay selección de muestra. Se incluyeron la totalidad de casos diagnosticados de endocarditis en el centro que cumplían los criterios de inclusión.

Para analizar la evolución temporal de los cambios epidemiológicos en relación con la edad clasificamos los episodios por periodos de once años.

Por disponibilidad de datos de la población del área sanitaria de Lugo la tasa de incidencia se calculó para los últimos 25 años y no para los 33 años del periodo de estudio.

En el estudio descriptivo se expresaron las variables cuantitativas como media (desviación estándar) y las cualitativas como valor absoluto, porcentaje con la estimación de su intervalo de confianza al 95%. En el análisis univariado, se realizó la comparación de dos medias por medio del test de la T de Student y/o el test de Mann Whitney según procedía, tras comprobación de normalidad con el test de Kolgomorov-Smirnov. Para las variables cualitativas se realizó el test chi cuadrado; cuando las celdas contenían valores esperados inferiores a 5 se utilizó el test exacto de Fisher.

Los pacientes incluidos en el estudio forman parte del “Registro de patología infecciosa atendida en la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Unidad de Trauma-sépticos y Unidad de Tuberculosis del Hospital Universitario Lucus Augusti”, aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo, Código de Registro: 2019/245.

Resultados:

Epidemiología: Se incluyeron en el estudio 611 episodios, el 76,6% eran hombres, la edad media fue de 69,1 años. De los casos incluidos 435 (71,1%) tenían ≥ 65 años. Se observa un aumento progresivo de los casos a lo largo del periodo de estudio que afecta fundamentalmente a ancianos, en la primera endécada hay un número similar de EI entre mayores y menores de 65 años, en la segunda (2001-2011) hay el doble de episodios en mayores de 65 años y en la tercera (2012 - 2022) estos se cuadruplican. Aumenta la proporción de ancianos para cada periodo (12,2%,32,9%,54,8%) así como la edad media 58,9 años en el primero, 67,8 en el segundo y 73,7 en el tercero. Se observa un aumento de la tasa de incidencia que pasa de 6,3 casos 100.000 hab/año en 1998 a 14,2, en 2022. La tasa de incidencia se mantiene estable en los menores de 65 años siendo el incremento a expensas de los mayores de 65 años con una tendencia ascendente mantenida en el tiempo. Dentro del grupo de ancianos también encontramos diferencias y es que la tasa de incidencia es máxima en octogenarios, 42

casos/100.000 hab/año. Cuando analizamos las líneas de tendencia de la incidencia, en los ancianos entre 65 y 79 años la línea es creciente y significativa, aunque se atenúa su pendiente en los últimos once años, en los octogenarios la pendiente es creciente y significativamente mayor que entre los ancianos entre 65-79 años.

Condiciones predisponentes y factores de riesgo de EI.

El índice de comorbilidad de Charlson es mayor en el grupo de ancianos (2,33 vs 1,58). DM (33,4 %vs 17,5%, p0,001), ERC (24,2%vs 9,6%, p 0,000) y cáncer (17,3% vs 8,5%, p 0,005) son significativamente más prevalentes en los ellos. Las endocarditis nosocomiales predominan en los mayores de 65 (24% vs 15,8%, p 0,026).

En los ancianos encontramos una cardiopatía predisponente en un porcentaje más alto de casos, 90,1% vs 56,5% (p 0,000), siendo la valvulopatía degenerativa la más frecuente (40,1% vs 14,7%, p 0,000). Las endocarditis protésicas y sobre dispositivos electrónicos intracardiacos predomina también en este grupo (40% vs 22,6% p 0,000) al igual que la EI previa como factor predisponente (9,7% vs 3,3% p 0,008).

Etiología: Los *Streptococcus spp* constituyen el grupo etiológico más frecuente. *Streptococcus gallolyticus es* el patógeno aislado con más frecuencia 24,2% seguido de *Staphylococcus aureus* que ocupa el segundo lugar, 21,1% y *Streptococcus viridans* ,20,3%. La tasa de SAMR en nuestra serie fue del 8,9%. No encontramos diferencias entre jóvenes y ancianos en la proporción de *Streptococcus viridans* (20,9% vs 20%, p0,811) y *Streptococcus gallolyticus* (25,4% vs 23,7%, p0,658). La prevalencia de *Enterococcus sp* (14,5% vs 6,2%, p 0,004) y *Staphylococcus coagulasa negativos* (13,6% vs 6,8% p 0,017) adquiere relevancia en el grupo de más edad. La proporción de *S.aureus* es menor en los ancianos(18,2% vs 28,2, p0,005).

Manifestaciones clínicas: El síndrome tóxico fue la forma de presentación clínica en más de la mitad de los casos en los mayores de 65 años, siendo más frecuente en este grupo 55,6% vs 43,5% (p0,008). La duración media de la clínica fue de 33 días. La fiebre fue menos frecuente en los ancianos (78,8% vs 91%, p0,000), al igual que las lesiones cutáneas y la hepatoesplenomegalia.

Características de la endocarditis: Las EI nativas representan el 59,3% de las endocarditis en el grupo de ancianos, y el 77,4% en los jóvenes. La prevalencia de EI protésica/DEIC en ancianos casi duplica la prevalencia en los jóvenes, (40,7% vs 22,6% p 0,000). Entre las EI

protésicas, si bien en ambos grupos predomina la EI tardía, las EI protésicas precoces aparecen en una mayor proporción en los más ancianos (30,7% vs 20,5%, p0,003).

La aórtica fue la válvula más frecuentemente implicada en ambos grupos sin diferencias entre ellos. La afectación de ambas válvulas, mitro-aórtica (20,9 vs 12,9 %, p 0,034) y la afectación derecha (6,2% vs 0,9%, p 0,000) fueron más frecuentes en el grupo joven.

Diagnóstico por imagen: Se realizó ETT en la práctica totalidad de los pacientes (99%). No fue diagnóstica en un porcentaje mayor en ancianos (22,4% vs 12,9%, p 0,008). En el grupo de mayor edad también es destacable que el ETT sólo, fue diagnóstico en una menor proporción de casos (17,5% vs 27,1%, p 0,007) y ETE sólo, fue diagnóstico en un porcentaje mayor en ancianos (34,1% vs 25,9%, p 0,050).

Las vegetaciones se encontraron en una proporción menor en los ≥ 65 (70,7% vs 84,2%, p0,000). Si bien un elevado porcentaje de pacientes presentan disfunción valvular no hay diferencias entre ambos grupos de edad, aunque sí observamos diferencias en el grado de disfunción. El grado severo predomina en jóvenes (27,1% vs 19,5%, p0,040). La complicación paravalvular más frecuente fue el absceso, sin encontrar diferencias entre grupos.

Complicaciones relacionadas con la endocarditis: El 66,3% de los ancianos presentaron complicaciones relacionadas con la endocarditis. La incidencia de shock fue similar y poco frecuente en ambos grupos (11,1% y 12,4% p 0,668), con pequeñas diferencias según el tipo, siendo más frecuente el cardiogénico en los ancianos y el séptico en los más jóvenes.

La insuficiencia cardiaca estuvo presente en el 30,6% de los casos de nuestra serie. Fue más prevalente en el grupo de ancianos (33,4% vs 23,7%, p0,018) siendo esta de grado más leve.

Los embolismos aparecieron en el 35,7% de los casos y los embolismos cerebrales en el 21,8%. Son menos frecuentes en ancianos (33,4% vs 42%, p0,043) sin diferencias en cuanto a la localización.

Las complicaciones osteoarticulares aparecen en ambos grupos en una proporción similar (23,8% vs 18,2% p 0,162). Sin embargo, en ancianos hay un predominio de la osteoartritis del esqueleto axial (12,4% vs 6,8%, p0,040).

Tratamiento quirúrgico: Un tercio de los pacientes ancianos tenían indicación de cirugía (29,7%), en una proporción similar a los jóvenes (31,6%). El 14,9% de los pacientes de nuestra

serie fueron intervenidos durante el ingreso, se operaron más los más jóvenes que los ancianos (19,3% vs 13,1%, p0,055) al igual que durante el seguimiento (20,9% vs 8,9%, p0,000).

Los motivos de la indicación quirúrgica difieren algo según la edad. La insuficiencia valvular aórtica severa fue más frecuente en los jóvenes (9% vs 4,8%, p0,048) mientras que la retirada de dispositivos intracardiacos fue más frecuente en ancianos (5,1% vs 1,7%, p0,05).

El porcentaje de pacientes que tenían indicación de cirugía y no se realizó fue similar en ambos grupos (14,5% en ancianos y 12,45 en jóvenes), pero las causas que motivaron esta decisión fueron diferentes. Los pacientes que no se intervinieron tenían un índice de comorbilidad de Charlson mayor (3,83 vs 1,76 en < 65 años y 5,74 vs 4,3 en los \geq 65 años). En ambos grupos la comorbilidad fue la principal causa por la que no se realizó la intervención. La comorbilidad que determinó esta decisión fue diferente entre ambos grupos, siendo el cáncer la más frecuente en jóvenes mientras que el deterioro cognitivo lo fue en los ancianos.

Pronóstico: La mortalidad intrahospitalaria fue del 20% en ancianos, similar a los jóvenes, 17,5%. La principal causa de muerte en ancianos durante el ingreso fue la ICC, mientras que en los jóvenes fueron los embolismos. La mortalidad al año es mayor en el grupo de ancianos (14,9% vs 9%).

La recurrencia/recidiva apareció en un porcentaje similar en ambos grupos de edad.

Analizamos la mortalidad según si tenían indicación de cirugía y si fueron intervenido o no. No encontramos diferencias en la mortalidad entre los que no tenían indicación de cirugía (15% ancianos, 14% en jóvenes). En el grupo de pacientes que tenían indicación de cirugía y no se realizó la mortalidad fue elevada en ambos grupos, 37% vs 41% y mayor en los ancianos que se operaron, 26,3% vs 15%.

Endocarditis infecciosa en octogenarios: 154 (25%) casos tenían 80 o más años. Si analizamos el número de casos octogenarios/año a lo largo del periodo de estudio se observa un incremento progresivo de los episodios. Las 3/4 partes acontecieron en los últimos 11 años.

Las mujeres fueron más frecuentes en el grupo de octogenarios respecto a los <80 años, 33,1% vs 20,7%, (p 0,004). La edad media fue de 84,6 años sin diferencias por sexos.

Una cuarta parte de los episodios, fueron de adquisición nosocomial sin diferencias entre grupos.

Un porcentaje mayor de los muy ancianos presenta cardiopatía predisponente, 96,1% vs 86,8%, $p=0,001$. La valvulopatía degenerativa y los dispositivos intracardiacos fueron más prevalentes en octogenarios (48,1% vs 35,7%, $p=0,012$; 15,6% vs 6,1% $p=0,001$).

Respecto a las comorbilidades presentan un elevado índice de Charlson. Las más frecuentes fueron la ERC (31,2% vs 20,4% $p=0,012$), y el cáncer (22,1% vs 14,6% $p=0,050$). *Streptococcus bovis* (27,3%) fue el microorganismo causal más frecuente seguido de *Streptococcus viridans* (22,7%), *S.aureus* y *SCoN* fueron responsable de un 15% de los casos cada uno de ellos y enterococo de un 12,3%. Cuando se compara con los ancianos jóvenes no encontramos diferencias significativas. El porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina fue significativamente más frecuente con la edad, 17,4% vs 7,8% $p=0,000$. El 100% de las EI enterococicas se debieron a *Enterococcus faecalis* sin diferencias entre grupos.

Los octogenarios presentan a su ingreso menos fiebre, 73,4% vs 81,8% ($p=0,040$), menos lesiones cutáneas 3,2% vs 10% ($p=0,011$), y en igual proporción síndrome tóxico (31,8%).

La endocarditis sobre prótesis y dispositivos intracardiacos representa el 41,6% de las endocarditis. No hay diferencias entre la prevalencia de endocarditis sobre prótesis y dispositivos intracardiacos entre grupos. La válvula aortica es la afectada con más frecuencia en ambos grupos.

En los octogenarios se objetivan menos verrugas (64,9% vs 73,9%, $p=0,040$). Si bien no hay diferencias en relación con la presencia de disfunción valvular (62,5% vs 67,5%, $p=0,423$), sí que la encontramos en el grado, la disfunción leve predomina en octogenarios (47,1% vs 40,6%, $p=0,000$) y la grave en ancianos jóvenes (34,3% vs 24%, $p=0,000$). La ecocardiografía es menos resolutiva en los muy ancianos, no fue diagnóstica en un mayor porcentaje de los octogenarios, 29,2% vs 18,6%, $p=0,010$.

No hay diferencias en cuanto a la proporción de pacientes que presentan complicaciones relacionadas con la endocarditis. Los embolismos fueron menos frecuentes en los octogenarios (26% vs 37,1%, $p=0,020$). La ICC fue una complicación más frecuente en los muy ancianos (38,9% vs 30,4% $p=0,062$), sin encontrar diferencias en el grado de insuficiencia cardiaca. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la presentación de complicaciones osteoarticulares, ni en el tipo de afectación osteoarticular.

Aunque se estableció indicación de cirugía de forma similar en ambos grupos (26% vs 31,8%, $p=0,205$), los octogenarios se operaron con menos frecuencia (6,5% vs 16,7%, $p=0,002$).

La insuficiencia cardiaca y retirada de MP fueron las principales indicaciones de cirugía en octogenarios. La cirugía por insuficiencia aortica severa fue más frecuente en ancianos jóvenes (6,4% vs 1,9%, p 0,037)

La cirugía durante el seguimiento fue realizada con mayor frecuencia en el grupo de ancianos jóvenes (16,3 vs 1,7%, p 0,000).

La mortalidad de los octogenarios durante el ingreso fue de 22,7 %, y la mortalidad total al año fue de 39,6%. Comparado con los menos ancianos la tendencia es mayor. Las principales causas de muerte son la IC, la sepsis. No hay diferencias entre grupos en cuanto a las causas de muerte. Las recurrencias 1,9% vs 7,1% (p 0,020) fueron menos frecuentes en muy ancianos.

Conclusiones

Nuestro trabajo muestra un aumento muy relevante de los casos y de la tasa de incidencia de EI en el área sanitaria de Lugo, que afecta fundamentalmente a varones ancianos, y dentro de ellos a los mayores de 80 años. Esta tendencia creciente se mantiene a lo largo del periodo de estudio. Revela un incremento de la proporción de pacientes ancianos en la EI en los últimos años, que se refleja en un aumento de la edad media.

-Nuestros ancianos presentan una mayor proporción de factores predisponentes tanto cardiacos como no cardiacos que indican un mayor riesgo de EI. El aumento de la presencia de cardiopatías predisponentes, valvulopatías degenerativas y material protésico cardiaco (fundamentalmente prótesis valvulares), ligado al incremento de la comorbilidad, muy vinculado todo ello al envejecimiento, estarían detrás del aumento de su incidencia.

-Presentan un perfil microbiológico característico descrito en los ancianos con mayor proporción de *Enterococcus faecalis* y *S. CoN* y menor prevalencia de *S. aureus*. En contraste con lo descrito en otras series *Streptococcus bovis* es el microorganismo más frecuente en todos los grupos de edad en nuestra serie, por las particulares características sociodemográficas de nuestra zona, relacionado con un entorno rural con una amplia cabaña ganado bovino.

-La población anciana, especialmente los octogenarios presentan con mayor frecuencia sintomatología inespecífica por lo que se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico.

Tienen un curso más insidioso, desarrollan menos eventos embólicos, menor disfunción valvular e insuficiencia cardíaca de menor grado.

-El rendimiento de la ecocardiografía, fundamentalmente la transtorácica en ancianos es menor.

-A pesar de que la proporción de pacientes con indicación de cirugía es similar a los jóvenes, los ancianos se operan menos, tanto durante el ingreso como durante el seguimiento. Hecho que se acrecienta con la edad, afectando más a los muy ancianos. La inclusión de escalas de fragilidad en la evaluación prequirúrgica parece fundamental para optimizar la selección de pacientes ancianos para cirugía y evitar que queden los ancianos excluidos, únicamente por un criterio de edad.

La proporción de pacientes intervenidos en nuestra serie es baja en general, sin embargo, no se observa un impacto en el pronóstico. La tasa de mortalidad no fue superior, por lo que la cirugía no parece ser un factor determinante. Probablemente este hallazgo puede deberse en parte a la selección cuidadosa de los pacientes y a un bajo sesgo de derivación. Nuestros resultados pueden representar mejor a la población general de EI.

-No encontramos diferencias en el pronóstico entre los grupos de ancianos, lo que sugiere que la edad en sí misma no es un factor pronóstico independiente.

-Nuestro estudio permite obtener una foto de la endocarditis en nuestro medio que retrataría: un paciente octogenario, comórbido, portador de prótesis valvular cardiaca con infección estreptocócica o enterocócica.

Listado de abreviaturas

AHA: American Heart Association

BGN: bacilo gran negativo

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

DEIC: dispositivos eléctricos intracardiacos

DM: diabetes mellitus

EI: endocarditis infecciosa

EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

ESC: European Society of Cardiology

EVN: endocarditis válvula nativa

EVP: endocarditis válvula protésica

ETNB: endocarditis trombótica no bacteriana

ETT: ecocardiografía transtorácica

ETE: ecocardiografía transesofágica

GBD: Global Burden of Disease

HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter spp*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*

HD: hemodiálisis

IC: intervalo de confianza

ICC: insuficiencia cardíaca

IOA: infección osteoarticular

ISCVID: International Society for Cardiovascular Infectious Diseases

MIC: concentración mínima inhibitoria

PET-TC: tomografía por emisión de positrones

RMN: resonancia magnética nuclear

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilin sensible

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

SBSEC: complejo *Streptococcus bovis/equinus*

SPECT-TC: tomografía por emisión de fotón único

S-CoN: *Staphylococcus coagulasa negativo*

TC: tomografía computarizada

TCC: tomografía cardiaca sincronizada con ECG

UE: unión europea

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA.....	19
1.2. DEFINICIÓN	22
1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA EI.....	23
1.3.1. Incidencia	24
1.4. FISIOPATOLOGIA.....	27
1.5. CONDICIONES PREDISPONETES	29
1.5.1. Factores de riesgo cardíacos	29
1.5.2. Factores de riesgo no cardíacos	30
1.5.3. Factores protectores	33
1.6. ETIOLOGIA	35
1.6.1. Staphylococcus sp	35
1.6.2. Enterococcus sp.....	37
1.6.3. Estreptococos.....	38
1.6.4. HACEK.....	40
1.6.5. BGN.....	41
1.6.6. Endocarditis con cultivo negativo.....	41
1.7. MANIFESTACIONES CLINICAS.....	41
1.8. COMPLICACIONES DE LA EI	43
1.8.1. Insuficiencia cardíaca.....	43
1.8.2. Infección no controlada	44
1.8.3. Embolismos	44
1.8.4. Otras complicaciones neurológicas.....	46
1.8.4.1. Hemorragia intracraneal.....	46
1.8.4.2. Aneurisma micotico	46
1.8.4.3. Meningitis y absceso cerebral	46
1.9. DIAGNÓSTICO DE LA EI.....	47
1.9.1. Criterios diagnósticos	47
1.9.2. Microbiología	49
1.9.3. Ecocardiograma.....	51
1.9.4. Otras técnicas de imagen en el diagnóstico de la EI.....	54
1.9.5. Criterios de EI - técnicas de imagen.....	58
1.10. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO.....	60
1.10.1. Tratamiento antibiótico en la EI por Streptococcus sp.....	62
1.10.2. Tratamiento de la EI por Staphylococcus spp.....	64
1.10.3. Tratamiento de la EI por Enterococcus spp	67
1.10.4. Tratamiento de la EI por microorganismos grupo HACEK.....	69
1.10.5. Tratamiento de la EI por BGN no HACEK.....	69
1.10.6. Tratamiento de la EI con cultivos negativos.....	70
1.10.7. Tratamiento antibiótico ambulatorio y oral	70
1.11. TRATAMIENTO QUIRURGICO EN LA EI	70
1.11.1 Riesgo quirúrgico y evaluación de riesgo.....	71
1.11.2. Cirugía precoz y momento de la cirugía	72
1.11.3. Indicaciones de cirugía	74
1.12. ENDOCARDITIS EN EL ANCIANO	75
1.12.1. Introducción	75
1.12.2. Epidemiología EI en el anciano.....	76
1.12.3. Manifestaciones clínicas de la EI en el anciano.....	80
1.12.4. Microbiología de la EI en el anciano.....	82
1.12.5. Diagnóstico por imagen de la EI en el anciano	84
1.12.6. Tratamiento antimicrobiano en el anciano.....	84
1.12.7. Tratamiento quirúrgico en la EI en el anciano.....	87
1.12.8. Pronóstico de la endocarditis en el anciano.....	89
1.12.9. Consideraciones sobre EI en ancianos.....	90
1.12.10. Endocarditis sobre TAVI.....	91
2. JUSTIFICACIÓN.....	95

3. OBJETIVOS.....	97
4. PACIENTES Y METODO	99
4.1. Ámbito del estudio.....	99
4.2. Población.....	100
4.3. Tipo de estudio.....	104
4.4. Periodo de estudio	104
4.5. Criterios de inclusión	104
4.6. Justificación del tamaño muestral.....	104
4.7. Revisión bibliográfica.....	104
4.8. Estrategia de recogida de la información y seguimiento.....	104
4.9. Mediciones.....	105
4.10. Análisis estadístico.....	111
4.11. Aspectos éticos	111
5. RESULTADOS	113
5.1. DATOS GENERALES DE LA SERIE.....	113
5.1.1. Características epidemiológicas.....	113
5.1.2. Condiciones predisponentes.....	114
5.1.3. Etiología.....	116
5.1.4. Características clínicas y analíticas.....	117
5.1.5. Hallazgos ecocardiográficos.....	117
5.1.6. Complicaciones relacionadas con la Endocarditis infecciosa.....	119
5.1.7. Tratamiento quirúrgico.....	120
5.1.8. Mortalidad.....	122
5.2. INCIDENCIA DE LA EI EN ANCIANOS EN EL AREA SANITARIA DE LUGO.....	124
5.3. CARACTERÍSTICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN ANCIANOS (≥ 65 AÑOS).....	130
5.3.1. Epidemiología.....	130
5.3.2. Condiciones predisponentes y factores de riesgo de EI	133
5.3.3. Etiología.....	136
5.3.4. Características clínicas y analíticas	137
5.3.5. Caracterización de la endocarditis	138
5.3.6. Diagnóstico por imagen	141
5.3.7. Complicaciones relacionadas con la endocarditis	142
5.3.8. Tratamiento quirúrgico.....	145
5.3.9. Pronóstico	148
5.4. CARACTERÍSTICAS DE LA EI EN OCTOGENARIOS	151
5.4.1. Características epidemiológicas.....	151
5.4.2. Microbiología	155
5.4.3. Características clínicas y analíticas.....	156
5.4.4. Tipo de afectación valvular y hallazgos ecocardiográficos.....	157
5.4.5. Complicaciones de la EI	158
5.4.6. Tratamiento quirúrgico. Mortalidad	159
6. DISCUSION	163
6.1. INCIDENCIA	163
6.2. FACTORES PREDISPONENTES.....	165
6.2.1. Factores predisponentes no cardiacos.....	165
6.2.2. Factores predisponentes cardiacos	166
6.3. ETIOLOGIA.....	167
6.4. PRESENTACION CLÍNICA	169
6.5. TIPO DE ENDOCARDITIS.....	169
6.6. COMPLICACIONES	170
6.6.1. Insuficiencia cardíaca.....	170
6.6.2. Embolismos	171
6.6.3. Infección osteoarticular piógena.....	172
6.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	172
6.8. PRONÓSTICO.....	174
6.9. CARACTERÍSTICAS EN OCTOGENARIOS	175

7. APORTACION DE NUESTRO ESTUDIO Y LIMITACIONES.....	181
8. CONCLUSIONES.....	183
9. BIBLIOGRAFIA.....	185
10. ANEXOS.....	204

1 INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Fernel, uno de los grandes científicos del Renacimiento, escribió uno de los primeros tratados sistemáticos de fisiología y patología, enfatizando sobre el valor de la correlación clínico-patológica. En 1554 publicó “Medicina”, su libro más importante, en el que resaltaba la importancia de síntomas y signos. Incluye una breve descripción de la enfermedad cardíaca y describió varios de sus síntomas, fundamentalmente síncope y palpitaciones, a los que consideró los síntomas cardíacos más relevantes. Este libro contiene la primera descripción clínica de la endocarditis infecciosa (EI) (1). Años más tarde Rivière observó unas excrescencias del tamaño de una avellana que obstruían el tracto de salida del ventrículo izquierdo en un paciente con disnea y arritmia cardíaca, posiblemente vegetaciones en el contexto de una endocarditis.

Será a principios del siglo XIX, en 1806, cuando Corvisart acuñe el término vegetación (7). Postuló que las vegetaciones podrían desprenderse ocasionando disnea, fiebre y palpitaciones. Bouillaud en 1835 empleó por primera vez los términos de endocardio y endocarditis, y estableció la correlación entre reumatismo y enfermedad cardíaca en su “Traité clinique des maladies du Coeur”. Hoy en día todavía los autores franceses denominan a la endocarditis reumática como “enfermedad de Bouillaud” (7). Kirkes encontró fragmentos de vegetaciones valvulares en las arterias cerebrales, riñones y bazo de pacientes que presentaban fiebre, soplo cardíaco, manchas purpúricas en la piel y nódulos cutáneos (nominados por Libman como nódulos de Osler) realizando una descripción de los hallazgos anatómo-patológicos de pacientes con endocarditis.

Charcot y Vulpian en la segunda mitad del siglo XIX relacionaron los síntomas de fiebre, escalofríos y esplenomegalia con la denominada “endocarditis tifoidea” y la atribuyeron a una intoxicación por un veneno producido por el endocardio enfermo. Winge con su descripción sobre la presencia de “microorganismos parásitos” en las vegetaciones de la válvula aórtica en un paciente un mes después de una supuración cutánea y Heiberg con un caso de endocarditis tras una fiebre puerperal, establecieron la asociación entre endocarditis y microorganismos, postulando el origen infeccioso de la enfermedad. Klebs con el hallazgo de microorganismos en las vegetaciones valvulares en 27 necropsias, reforzó el concepto de una puerta de entrada y diseminación hematógena de bacterias.

La primera descripción clínica clásica de la EI la realizó Osler en 1885 en sus conferencias “Gulstonian Lectures on Malignant Endocarditis” impartidas en el Royal College of Physicians of London y publicada posteriormente en “The British Medical Journal” (3). En su exposición aclaró la patogenia, etiología, curso clínico e histología de una enfermedad que afectaba a adultos jóvenes con enfermedad valvular cardíaca reumática y la denominó “endocarditis maligna”, introduciendo el concepto de lo que es hoy esta enfermedad.

Ribbert en las últimas décadas del siglo XIX realizó estudios experimentales de inducción de endocarditis infecciosa inoculando *Staphylococcus aureus* en conejos, identificando posteriormente colonias bacterianas en las válvulas cardíacas. Wyssokowitsch consiguió la colonización de la válvula aórtica tras una escarificación previa de la válvula a través de la carótida y luego inyectando bacterias en el torrente circulatorio. A partir de estos experimentos se introdujeron dos conceptos sobre la patogenia de la endocarditis: la endocarditis trombótica no bacteriana previa y su colonización por bacterias circulantes

A finales del siglo XIX queda establecida la asociación entre lesión valvular, microorganismos circulantes, fiebre y manifestaciones extra cardíacas como síntesis del diagnóstico de la endocarditis infecciosa. Horder publicó en la primera década del siglo XX una serie de 150 casos de endocarditis infecciosa, resaltó la existencia de valvulopatía y cardiopatía congénita, la importancia de las puertas de entrada oral e intestinal, la presencia de esplenomegalia y la identificación de etiología estreptocócica en más del 60% de los casos confirmados mediante necropsias.

El conocimiento de la endocarditis se fue aclarando en el siglo XIX, sin embargo, no había recursos terapéuticos. Fue en el siglo XX con el desarrollo de los antibióticos cuando cambia su historia. A principios de la década de los 40 comienza a usarse la sulfanilamida. Lichtman y Bierman informan de la curación de 4 de 25 casos (16%) mediante el uso combinado de sulfanilamida e hiperpirexia. En 1945, Dawson y Hunter demuestran que la endocarditis por *Streptococcus viridans* se puede tratar con penicilina. A los 3 meses del fin de tratamiento el 70% estaban libres de enfermedad. Con el uso creciente de la penicilina la eficacia en el tratamiento de la endocarditis fue aumentando, cambiando el pronóstico y el curso de la enfermedad.

En la década de los 60 se plantea que en algunos casos el tratamiento antibiótico no es suficiente. Wallace de la Universidad de Duke estableció que la sustitución de la válvula infectada por una prótesis contribuía a la curación de la infección. El primer caso intervenido

fue un hombre de 45 años con una endocarditis por *Klebsiella sp.* que no respondió a colimicina y kanamicina.

Feigenbaum en 1950 comienza a utilizar la ultrasonografía, contribuyendo a introducir las técnicas de imagen en el diagnóstico. En la década de 1970 se publican artículos que resaltan el uso de ecocardiografía en modo M para demostrar vegetaciones. En 1980 Stewart, de la Universidad de Duke, tras identificar solo el 54% de signos positivos de vegetación en la ecocardiografía de pacientes con endocarditis, escribió que “aunque es un buen método para documentar la presencia o ausencia de endocarditis, no parece razonable su uso como método diagnóstico de rutina, ya que solo la mitad de los pacientes que cumplen con los criterios clínicos manifiestan signos”.

En 1990 Durack (4) de la Universidad de Duke, estableció la sistematización diagnóstica incluyendo la ecocardiografía. Propusieron un esquema de diagnóstico basado en criterios clínicos, microbiológicos y de imagen subdivididos en mayores y menores, que estratificaba a los pacientes en 3 categorías: “definitiva”, “posible” y “descartada”. Conocidos como criterios de Duke, han sido validados posteriormente en varios estudios.

En el año 2000, Li (5) introdujo modificaciones en estos criterios originales presentando los “Criterios de Duke modificados”, utilizados extensamente desde entonces hasta la publicación en 2015 de los criterios de la European Society of Cardiology (ESC). Habib (6) incluyó en los criterios diagnósticos otros estudios de imagen además del ecocardiograma.

En mayo de 2023 se publica una actualización de los criterios por parte del grupo de la Sociedad Internacional de Infecciones Cardiovasculares (ISCVI) y en agosto de 2023 la ESC publica un nuevo documento sobre el tratamiento de endocarditis infecciosa en el que se incluyen también modificaciones en los criterios diagnósticos.

1.2. DEFINICIÓN

El término endocarditis infecciosa (EI) hace referencia a las infecciones que asientan en el endocardio de las válvulas cardíacas, el endocardio mural o el material protésico intracardiaco (prótesis valvulares, tubos protésicos, marcapasos y desfibriladores).

Engloba un conjunto de situaciones clínicas muy diferentes entre sí. Es por esto que se han clasificado teniendo en cuenta la localización de la infección, la presencia o ausencia de material extraño intracardiaco, el tiempo de evolución clínica y el lugar de adquisición (8).

1. Según la localización de la infección se clasifica en cuatro categorías

- a. EI sobre válvula nativa izquierda, aórtica y/o mitral. Es la forma más frecuente de la enfermedad
- b. EI sobre válvula protésica izquierda. En función del tiempo transcurrido desde su implantación se subdividen en:
 - i. EI protésica precoz: en el primer año tras la cirugía. Es más frecuente en los dos primeros meses.
 - ii. EI protésica tardía: a partir de los doce meses tras la cirugía. Su etiología es similar a la de la EI sobre válvula nativa.
- c. EI derecha. Afecta sobre todo a la válvula tricúspide y ocurre fundamentalmente en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Su incidencia ha disminuido paralelamente al descenso del consumo de drogas por vía parenteral.
- d. EI relacionada con dispositivos intracardiacos. Asienta sobre los cables de marcapasos o desfibriladores, esté afectada la válvula o no.

2. Según la evolución clínica

- a. EI subaguda. El cuadro clínico tiene una duración superior a dos semanas. *Streptococcus sp.* y *Enterococcus sp.* son los microorganismos responsables más frecuentes
- b. EI aguda. El curso clínico es inferior a dos semanas. Se caracteriza por un cuadro agudo con signos de sepsis y rápido deterioro clínico. *Staphylococcus aureus* es el microorganismo característico de esta presentación, pero otros *Staphylococcus sp* como *S. lugdunensis* y los *Streptococcus* betahemolítico

grupo A y B (*Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*) suelen cursar también de forma aguda.

3. Según el modo de adquisición

- a. EI adquirida en la comunidad. Adquirida de forma ambulatoria o bien cuando los síntomas o signos aparecen antes de las 48h del ingreso hospitalario.
- b. EI asociada a la asistencia sanitaria
 - i. nosocomial: los signos y síntomas de la EI comienzan al menos 48 horas después del ingreso hospitalario.
 - ii. no nosocomial: los signos y/o síntomas de la EI comienzan ante de 48 h después del ingreso en un paciente con contacto con la asistencia sanitaria, definida como asistencia domiciliaria o terapia intravenosa; hemodiálisis o quimioterapia intravenosa 30 días antes de la aparición de la EI; hospitalización en un servicio de cuidados agudos menos de 90 días antes de la aparición de la EI o residencia en un geriátrico o en un centro sociosanitario.

Se define recaída o recidiva como episodio repetido de endocarditis por el mismo microorganismo menos de 6 meses después del episodio inicial (8)

Se define reinfección o recurrencia como infección por un microorganismo diferente o como episodio repetido de endocarditis por el mismo microorganismo más de 6 meses después del episodio inicial (8).

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA EI

La EI es una enfermedad en constante evolución (9). En las últimas décadas ha experimentado importantes cambios epidemiológicos fundamentalmente en los países industrializados. Los expertos han dicho de ella que es un viejo problema con una nueva apariencia.

Ha cambiado el perfil de la población en riesgo de sufrir endocarditis. Actualmente afecta a personas de edad avanzada con valvulopatías degenerativas, prótesis valvulares y dispositivos intracardiacos, con gran comorbilidad y cuya adquisición cada vez con más frecuencia tiene relación con los cuidados sanitarios (10,12). Su perfil se aleja de las EI de adultos jóvenes o de mediana edad con valvulopatías reumáticas y cardiopatías congénitas en las primeras décadas

del siglo XX. En una revisión sistemática (11) basada en estudios poblacionales en 7 países desarrollados (Dinamarca, Francia, Italia, Países bajos, Suecia, Reino Unido y EEUU) se muestra el cambio en la distribución de las cardiopatías valvulares subyacentes a lo largo de los años, con un incremento en la incidencia de EI sobre prótesis y un descenso de las valvulopatías reumáticas.

El incremento de la endocarditis infecciosa adquirida en el hospital se ha asociado al intervencionismo sobre pacientes mayores con gran comorbilidad, bien sin cardiopatía predisponente o sobre todo en portadores de prótesis valvulares o dispositivos intracardiacos (10,12). En los países en vías de desarrollo todavía persisten los patrones clásicos con predominio de valvulopatías reumáticas (13,14,15).

El conocimiento sobre su epidemiología real se ve limitado porque se trata de una infección poco frecuente, grave, que cada vez con más frecuencia requiere una estrategia médico-quirúrgica para su tratamiento y por tanto el mayor número de pacientes se concentran en centros de referencia con cirugía cardíaca. Estos centros son los que aportan mayor número de publicaciones, pero estas introducen un doble sesgo de selección y de referencia. Son centros en donde se atienden pacientes más complejos, se realizan más procedimientos invasivos por lo que cabe esperar un mayor número de EI relacionadas con la asistencia sanitaria. Por otro lado, reciben pacientes derivados de otros centros para ser operados, pero no se evalúan pacientes sin complicaciones o pacientes que, aunque tienen indicación de cirugía, esta no se realiza por su situación clínica, lo que implica un sesgo de referencia. Es por ello por lo que los trabajos publicados por centros de referencia tienen la limitación de que no reflejan la epidemiología real de la EI.

1.3.1. Incidencia

La EI está considerada como una enfermedad poco frecuente y la incidencia que se ha descrito es baja, de manera que ha sido etiquetada como una enfermedad rara en algunas publicaciones.

El programa de vigilancia cardíaca europeo muestra que los pacientes con endocarditis representan sólo el 3,2% del total de la población con enfermedad valvular cardíaca (33).

Establecer la incidencia de la EI resulta difícil por la existencia de diferencias geográficas, no sólo entre países sino también entre regiones dentro del mismo país, así como por las diferentes metodologías utilizadas. Su incidencia cruda se estima entre 3,1 y 10 casos por 100.000

habitantes y año. Si bien la incidencia de nuestro país no se conoce con exactitud, una aproximación la aporta Olmos (17) con su estudio retrospectivo de base poblacional, en el que se incluyeron 16.867 episodios de EI entre 2003 y 2014. Incluyeron todos los casos de EI registrados como tales en la base del CMBD hospitalario de los hospitales del Sistema Público de Salud. Encontró una incidencia de 3 episodios/100.000 habitantes-año, constatando además la tendencia ascendente de la incidencia, que ha ido aumentando progresiva y significativamente. Este incremento es particularmente relevante en varones ancianos. De hecho, la incidencia en pacientes jóvenes (< 60 años) disminuyó significativamente a lo largo del periodo de estudio.

Estos datos se asemejan a la incidencia en Francia, en donde se han publicado estudios de base poblacional que muestran una incidencia similar y una tendencia ascendente, pasa de 2,4 episodios/100000 habitantes/año en 1991 (16) a 3,1 en 1999 (9), con una incidencia máxima en varones entre 70-80 años (14,5 episodios/100.000 habitantes/año).

Esta tendencia creciente se confirma en estudios poblacionales de diferentes países. Afecta fundamentalmente a varones ancianos y a personas que son portadores de dispositivos intracardiacos. El incremento de la endocarditis sobre válvula protésica y dispositivos intracardiacos actuaría como factor modificador de la incidencia (23).

Este aumento en la incidencia se debe a una combinación de factores, cambios en la epidemiología y factores de riesgo (una población más anciana, comórbida, con mayor porcentaje de material protésico intracardiaco y mayor contacto con el sistema sanitario), un mayor uso de técnicas de imagen para su diagnóstico junto con una mejoría en la calidad de estas y una mejor codificación y registro de casos.

El estudio Global Burden of Disease (GBD) 2019 ofrece una visión internacional de la epidemiología de la EI, y muestra que la tasa de incidencia de EI ha aumentado en la mayoría de los países del mundo y ha demostrado un aumento de la carga de EI, con una heterogeneidad entre las diferentes regiones del mundo y con aumentos más notables observados en las regiones de ingresos altos. También se ha realizado un análisis temporal específico de las tendencias en los países de ingresos altos en Europa. La incidencia de EI ha aumentado progresivamente en las últimas tres décadas en la mayoría de los países de la UE (289)

En la tabla (1) se resumen las incidencias recogidas en diferentes estudios, de diferentes países a lo largo de los últimos 40 años.

Autor, año	Periodo	Lugar	Incidencia*	Incidencia en grupos especiales de población
Goulet V, 1986 (26)	1983	Francia (6 regiones)	1,8	
Delahaye F, 1995 (16)	1991	Francia (6 regiones)	2,4	Hombres 70 - 88 años: 14,5
Hoen B 2002, (9)	1999	Francia (6 regiones)	3,1	Hombres 80 - 84 años: 14,6
SY RW, 2010 (27)	2000 - 2006	Australia (NSW)	4,7	Hombres 80 - 84 años: 25,2 Mujeres 80 - 84 años: 14,5
Fideli U, 2011. (18)	2000 - 2008	Italia (Veneto)	4,1 - 4,9	Hombres >65: 20,3 Mujeres >65: 10,9
Bor DH, 2013 (19)	1998 - 2009	USA	9,3 - 12,7	Dispositivos intracardiacos: 13,3 - 18,9
Keller K, 2017 (20)	2005 - 2014	Alemania	9,5 - 14,4	
Cresti A, 2017 (21)	1998 - 2014	Italia	4,6	> 65 años: 11,7 > 80 años: 18,6
Olmos C, 2017 (17)	2003 - 2014	España	2,7 - 3,5	
Jordal S, 2018 (22)	1996 - 2015	Noruega	4,6 - 7,4	EVP biológicas: 9,4 - 22,1 EVP mecánicas: 18,7 - 8,9
Shah, 2020 (23)	1990 - 2014	Escocia	5,3 - 8,1	> 80 años: - 1990: 17,7 - 2008: 37,9
Jensen AD, 2021 (24)	1997 - 2017	Dinamarca	5 - 10,5	> 80 años: 23,8-55,3

*episodios por 100.000 habitantes y año

Tabla 1. Evolución tasas de incidencia en diferentes países. Elaboración propia

Los cambios en las directrices de la guía AHA 2008 (28) y las guías ESC 2009 (29) que restringían el uso de profilaxis de endocarditis a procedimientos dentales en pacientes de alto riesgo, generó preocupación sobre un posible incremento en la incidencia de endocarditis por estreptococos del grupo viridans. Este hecho despertó interés y promovió la realización de estudios sobre la tendencia en la incidencia de endocarditis. Khawaja M Talha (25) mediante una revisión sistemática de la literatura, realiza un análisis de las tendencias de incidencia de la EI en estudios poblacionales a nivel nacional en Europa, en las dos últimas décadas. Encuentran una predominancia de hombres mayores en todos los estudios. La incidencia aumentó un 4,1 (IC del 95%, 1,85-6,4%) en el análisis de regresión combinado de ocho estudios que incluían datos de tendencias completos y consistentes. Cuando los datos se ponderaron de acuerdo con el tamaño de la población de cada país se observó un incremento de incidencia anual de 0,27 casos por 100.000 habitantes/año. Este estudio viene a resaltar un incremento de más del doble de la incidencia de EI en Europa entre 2000 y 2018. Los estudios muestran resultados controvertidos en relación con el impacto en la incidencia tras los cambios de las recomendaciones sobre profilaxis. Si bien estudios como el de Duval (30) en Francia no parece

evidenciar un impacto, otros estudios como el de Dayer (31) en Reino Unido sí parece detectar un incremento.

1.4. FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología de la endocarditis infecciosa no está del todo aclarada, pero clásicamente se acepta que resulta de complejas interacciones entre microorganismos, endotelio valvular y respuesta inmune del hospedador. Comprende varios elementos críticos: lesión endotelial de la válvula cardíaca, estado de hipercoagulabilidad, respuesta inmune, adhesión de las bacterias circulantes a la superficie valvular, así como su supervivencia adheridas a dicha superficie. (32)

Las bacterias circulantes no se adhieren fácilmente a las superficies endoteliales normales, por lo que habitualmente para que se inicie el proceso se requiere la existencia de un daño endotelial. Ese daño se produce por alteraciones hemodinámicas tales como un chorro de alta velocidad que impacta en el endotelio, flujo a gran velocidad a través de un orificio estrecho o flujo de una cámara de alta presión a otra de baja presión. El traumatismo continuo produce una alteración en las células endoteliales, una vez que el endotelio está dañado se produce la exposición de proteínas subendoteliales como colágeno, fibronectina, laminina y vitronectina, que interactúan con receptores plaquetarios favoreciendo la formación de agregados de plaquetas, fibrina y hematíes, produciéndose la denominada endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), lesión inicial en el desarrollo de endocarditis. Este mecanismo fisiopatológico explica porque la EI se localiza fundamentalmente en zonas de presión elevada, sobre todo cavidades izquierdas. Se demostró además que por el efecto Venturi el flujo por un orificio estrecho deposita mayor cantidad de bacterias en la cavidad de presión baja en relación con el orificio o el lugar en donde impacta el chorro. Es en estos puntos en donde se forman las ETNB, en la línea de cierre valvular, en la superficie auricular de las válvulas auriculoventriculares y en las superficies ventriculares de las válvulas aórtica y pulmonar, por eso las válvulas más frecuentemente afectadas por orden de frecuencia son la aórtica, mitral, derecha. En las endocarditis sobre válvula protésica el mecanismo subyacente sería el alto flujo turbulento que existe en la vecindad de la válvula protésica y que sería responsable de la activación y agregación plaquetaria. Esta lesión inicialmente estéril (ETNB), es susceptible a la colonización bacteriana.

Para que la vegetación aséptica se convierta en séptica es necesario la colonización del entramado de plaquetas y fibrina por microorganismos y para que los microorganismos

colonicen el trombo fibrinoplaquetario y se desarrolle una vegetación séptica es necesario, que estos invadan el torrente circulatorio y, que además tengan capacidad de adherirse a él.

No todos los microorganismos tienen la misma capacidad de adhesión a esa matriz fibrinoplaquetaria, cuanto mayor es el grado de adherencia, menor es el inóculo bacteriano necesario para producir infección. Los factores de virulencia bacterianos responsables de la adherencia son complejos. La colonización bacteriana de la ETNB resulta de la interacción de determinados factores bacterianos como la presencia de receptores a proteínas de la superficie de células epiteliales, leucocitos y plaquetas y la resistencia in situ a la respuesta inmunológica como las propiedades bactericidas del complemento y fagocitosis por parte de los leucocitos. Esta interacción entre las bacterias y las células en la ETNB induce liberación de citocinas y activación de las células endoteliales, leucocitos y determina la transformación de su status anticoagulante en un estado procoagulante. El desequilibrio entre la inmunidad y la coagulación, lo que se conoce como inmunotrombosis, contribuye al desarrollo de la enfermedad.

Este mecanismo fisiopatológico de adherencia, proliferación bacteriana, depósito de plaquetas y fibrina se repite de forma indefinida perpetuando la infección.

Cuando se coloniza la vegetación se crea una biopelícula que contiene células bacterianas entre otras células y una matriz de polisacáridos y proteínas que constituye un entorno de protección para los microorganismos y que contribuyen a la persistencia bacteriana y a fenómenos de tolerancia antibiótica. Estas características condicionan fenómenos característicos de la endocarditis como la bacteriemia persistente y la necesidad de tratamientos antibióticos prolongados.

Streptococcus sp y *Staphylococcus aureus* son los microorganismos que se adhieren con mayor facilidad a la superficie del trombo fibrinoplaquetario. También hay microorganismos que son capaces de producir infección sobre válvulas anatómicamente normales, como *S. aureus* y *Streptococcus bovis*.

A partir de la vegetación séptica, la infección progresa y da lugar a las diferentes manifestaciones clínicas de la EI:

- Síntomas relacionados con el proceso infeccioso, como fiebre, tiritona, síntomas constitucionales
- Manifestaciones autoinmunes, la bacteriemia persistente implica un estímulo inmune continuo que induce la formación de inmunocomplejos circulantes que explican las

manifestaciones autoinmunes cutáneas y reumatológicas tales como nódulos de Osler, glomerulonefritis y vasculitis

- Síntomas cardiológicos como insuficiencia cardíaca o bloqueos debidos a la destrucción valvular e invasión local de las estructuras adyacentes que pueden evolucionar a absceso, fístula y aneurismas.
- Manifestaciones derivadas del desprendimiento de las vegetaciones que ocasiona embolismos que condicionan clínica dependiendo del órgano donde asiente el embolismo.

1.5. CONDICIONES PREDISPONENTES

1.5.1. Factores de riesgo cardíacos

El principal factor de riesgo para desarrollar EI se considera tener una cardiopatía predisponente conocida o no (9, 17).

Dentro de los cambios que ha experimentado la EI en las últimas décadas, uno de ellos es el espectro de las cardiopatías predisponentes. En los países industrializados la incidencia de enfermedad reumática ha disminuido de forma significativa hasta casi desaparecer y paralelamente se ha incrementado las valvulopatías degenerativas, que se han convertido en la enfermedad cardíaca subyacente más frecuente en la EI (17, 37). En el estudio del Euro Heart Survey (34) se evidencian estos cambios.

La implantación cada vez más frecuente de prótesis y dispositivos intracardiacos, implica un incremento de estos como condición cardíaca predisponente. Hecho que se ha asociado con un incremento de la incidencia de EI protésicas (17, 24,37) y de dispositivos intracardiacos (24,35). Las EI sobre DIEC representan entre un 3% en series como la del hospital Vall d'Hebron (36) y un 9,9% en el estudio Euro Heart Survey (34).

1.5.2. Factores de riesgo no cardíacos

1.5.2.1. Infecciones relacionadas con la atención sanitaria

La EI relacionada con los cuidados sanitarios ha experimentado una incidencia creciente. El número de casos adquiridos en el entorno hospitalario se ha incrementado, pasando

de 7,7% a finales del siglo XX (38) a representar un tercio de los episodios en series más recientes, 28,4%-35% (39, 42).


El concepto de endocarditis relacionada con la atención sanitaria incluye las EI nosocomiales, adquiridas durante un ingreso hospitalario, y las nosohusiales, adquiridas como consecuencia de una manipulación realizada en el ámbito ambulatorio (hemodiálisis, cateterismo cardiaco, sondaje urinario, quimioterapia endovenosa) (40, 41). Resulta relevante clasificar adecuadamente un episodio de endocarditis como asociado a la atención sanitaria aplicando no solo un criterio temporal sino una correcta correlación entre el foco de infección atribuido y el microorganismo responsable para evitar una sobreestimación de estas (41). Las endocarditis nosohusial predominan sobre las endocarditis nosocomiales, aunque el incremento es mayor en las nosocomiales (42).

El incremento de la EI adquirida en el entorno hospitalario se asocia al intervencionismo, fundamentalmente sobre pacientes mayores, portadores de material protésico intracardiaco y que además tienen un mayor número de enfermedades (43, 44).

Tienen características diferenciales. Los pacientes son de más edad, más frágiles, con un mayor porcentaje individual de diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC) y cáncer. Presentan una mayor proporción de infección estafilocócicas y enterocócicas (44,46). Su pronóstico y supervivencia es significativamente menor que las EI comunitarias (44,45,46). La mortalidad hospitalaria oscila entre 18-68%, y el porcentaje de pacientes rechazados para cirugía con indicación quirúrgica también es muy alto (24-69%) (46). Núñez Aragón (43) encuentra que la edad, el índice de Charlson y la cirugía cardiaca previa fueron variables asociadas a la EI adquirida en el entorno hospitalario en el análisis multivariante.

Muchos estudios coinciden en que la bacteriemia por catéter vascular es el factor de riesgo más frecuente, oscilando en diferentes series entre un 24%-63% de los casos (43,44,46) seguido de la manipulación urológica. Dentro del grupo de EI relacionada con la asistencia sanitaria cabe destacar el subgrupo de pacientes con ERC en hemodiálisis y que en las series representan hasta un 6% (47).

1.5.2.2. Enfermedad renal crónica

 La ERC constituye un factor de riesgo de EI. La hemodiálisis (HD) se ha identificado como un factor de riesgo mayor (47). Los pacientes en diálisis crónica sufren una tasa de EI 18 veces mayor que la población general. (49)

Los factores relacionados con este incremento de riesgo son la inmunodeficiencia asociada a la enfermedad renal en relación con la uremia, la enfermedad valvular debido a una calcificación precoz por la alteración en el metabolismo fosfocálcico y la bacteriemia transitoria repetida, debido al uso frecuente de los accesos vasculares en los pacientes con terapia renal sustitutiva. El riesgo de bacteriemia en portadores de catéteres es de 7,6 vs 1,3 en los portadores de fistulas. (49)

La EI relacionada con HD está causada fundamentalmente por *S. aureus*, responsable de la mitad de los episodios (50) y con tasas creciente de *Enterococcus* sp.

Esta infección se ha asociado además con peor pronóstico (47), con una mortalidad hospitalaria y a los 6 meses mayor que la EI no relacionada con HD (30,4% vs 17% y 39,8% vs 20,7%), y una tasa de recaída más alta (9,45 vs 2,7%), mientras que la cirugía cardíaca se realiza con menor frecuencia (30,6% vs 46,2%) (50).

1.5.2.3. Cirrosis hepática

La cirrosis se asocia a una mayor incidencia de infecciones tanto por la inmunodepresión asociada a la hepatopatía como por los múltiples ingresos hospitalarios y procedimientos invasivos a los que se someten estos pacientes, sin embargo, la incidencia de EI en paciente con cirrosis no parece ser significativamente mayor que en pacientes sin cirrosis (53).

La prevalencia de hepatopatía crónica y cirrosis en los pacientes con EI oscilan entre 5% -17% (57,51,52). Suelen ser pacientes más jóvenes, una media de 10 años y además la EI en estos pacientes presenta algunas características diferenciales.

Fernández Guerrero (54) realizó un estudio para determinar si la cirrosis es una causa predisponente de endocarditis y analizar sus características. Encontró que el 45% fueron de adquisición hospitalaria, *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo causal más frecuente (25%) seguido de los estreptococos β -hemolíticos (20%) que se aislaron con mayor frecuencia respecto a los no cirróticos. Observó una mayor mortalidad (51%), que se relacionó con la gravedad de la enfermedad hepática (17% Child A y 75% en Child C). Se operaron la mitad de los casos respecto a los no cirróticos. Debido a la presencia de disfunción hepática la cirugía cardíaca no se realiza incluso cuando estaba indicada.

Por tanto, la cirrosis parece ser un predictor independiente de mortalidad en EI (53) relacionado con peor pronóstico y menos cirugía (51,53,55).

1.5.2.4. Adicción a drogas por vía parenteral

Los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) constituyen un grupo de alto riesgo de EI debido a la posibilidad de inoculación de microorganismo a través de las venopunciones, especialmente cuando se usan material no estéril.

La EI relacionada con el uso de drogas por vía parenteral afecta a personas más jóvenes, es de adquisición comunitaria, preferentemente es una EI derecha que afecta fundamentalmente a la válvula tricúspide y producida por *S. aureus*. Tiene una tasa elevada de recaídas, pero se asocia con un mejor pronóstico con tasas de supervivencia mejores que la EI no relacionada con UDVP y menos cirugía (58).

En España uno de los cambios epidemiológicos relevantes es la disminución del porcentaje de EI en adictos a drogas por vía parenteral. Fue un problema relevante en los años 80 y 90 del siglo XX, donde suponía hasta un 25% de los casos de EI (56). Sin embargo, en las series más recientes la prevalencia es inferior al 7% (57,70). Cabe reseñar que hay variabilidad geográfica. El incremento de UDVP en los últimos años en determinadas poblaciones de EEUU, Canadá, Australia se ha asociado a un incremento de EI relacionadas (58).

1.5.2.5. Edad

La incidencia de EI en personas de edad avanzada es máxima (9) En las últimas décadas se ha incrementado la edad media de estos pacientes en unos 15 años (60).

En los ancianos las cardiopatías predisponentes son más prevalentes que en los más jóvenes, padecen más enfermedades (61), tanto predisponentes (DM, Cáncer, ERC) como enfermedades que actúan como potenciales puertas de entrada (enfermedad gastrointestinales y urinarias), presentan un sistema inmunológico más deteriorado y tienen un mayor contacto con el ámbito hospitalario.

Castillo Domínguez (60) observa que en la EI en el paciente anciano las prótesis son un factor predisponente más frecuente (41% vs 33% EVP ancianos vs adultos jóvenes), son intervenidos con menos frecuencia (46 vs 56%) predominando la cirugía con carácter urgente (el 32% urgente, 14% electiva) y la mortalidad precoz es mayor (50% vs 15%) (60). Con la edad

aumenta el porcentaje de infecciones por enterococos y estreptococos del grupo *S. bovis* (61), presentan menos embolias periféricas sintomáticos y fenómenos inmunitarios y un mayor porcentaje de adquisición en el entorno hospitalario (43).

Si bien la mortalidad en los pacientes mayores es superior a los jóvenes, no está claro si la edad es un factor independiente de riesgo de muerte, como tampoco está claro si la mortalidad quirúrgica es mayor (60).

1.5.2.6. Diabetes mellitus

La prevalencia de DM en pacientes con EI ha ido aumentando con los años. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo elevado de infección por la disfunción inmunológica adquirida, además son propensos a la disfunción endotelial. Por otro lado, cuando tienen infección suelen tener infecciones más graves y con mayor mortalidad.

La DM es un factor de riesgo en endocarditis infecciosa. Se ha relacionado un riesgo aumentado en relación con la duración y gravedad de la diabetes independientemente de la edad y de la comorbilidad. (66)

Los pacientes diabéticos con endocarditis son mayores y muestran una prevalencia más alta de otras comorbilidad como cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca (ICC) (64).

En pacientes con EI, la presencia de DM se asocia con mayor mortalidad durante y después de la hospitalización, se ha identificado como un predictor independiente de mortalidad tras el alta. (64,65).

1.5.3. Factores protectores

1.5.3.1. Profilaxis antibiótica

Ha habido controversia sobre la profilaxis en la EI con dos puntos de inflexión destacables.

En base a que la mayoría de los casos de EI no son atribuibles a un procedimiento invasivo, sino que son el resultado de bacteriemias que ocurren aleatoriamente en actividades diarias rutinarias, junto a la baja calidad de evidencia y con el aumento de resistencias a los antibióticos, en 2008 y 2009 la AHA (28), la ECS (29) establecen unas recomendaciones más restrictivas.

Se limita el número de intervenciones bucodentales con indicación de profilaxis y no se recomienda para procedimientos del tracto gastrointestinal y genitourinario en general. Se restringe la recomendación de profilaxis a pacientes de alto riesgo. Así mismos hacen hincapié en medidas preventivas generales.

Estos cambios generaron gran controversia y motivaron la realización de varios estudios con resultados controvertidos. Dayer (31), encuentra que en los 5 años posteriores a 2008 hubo un aumento pequeño pero significativo en el número de casos de EI paralelamente a una caída en las prescripciones de profilaxis, pero no aporta datos microbiológicos. Además, son datos observacionales que no permiten establecer una relación causal entre los casos de EI y la retirada de la profilaxis sistemática, y los hallazgos pueden confundirse con el aumento de las tasas de bacteriemia o el aumento de la población en riesgo. Por el contrario, Duval (30) en un análisis de la tendencia temporal en la incidencia tras el cambio de las directrices francesas de 2002, no encontró cambios en la incidencia general de endocarditis ni tampoco en la incidencia de EI por *Streptococcus viridans*.

La publicación en los últimos años de estudios que cuantifican el riesgo excesivo de endocarditis en relación con procedimientos médicos y quirúrgicos invasivos (306, 307) en los que encontraron una fuerte asociación entre varios procedimiento médicos invasivos no dentales y EI, llevaron a reevaluar las recomendaciones sobre profilaxis. Las guías de la ESC 2023, si bien reconocen la ausencia de evidencia de alto nivel, amplían sus recomendaciones, asumiendo la gravedad de la enfermedad y la muy pequeña incidencia de reacciones adversas graves tras la administración de una dosis única de antibiótico.

Incluyen los siguientes cambios: se refuerza la clase de recomendación en pacientes de alto riesgo de EI sometidos a procedimientos bucodentales incluyendo las prótesis transcáteter y cardiopatías congénitas complejas, se añadió la recomendación para pacientes con procedimientos de reparación transcáteter mitral o tricúspide, pacientes con dispositivos de asistencia ventricular y pacientes trasplantados de corazón sometidos a procedimientos odontológicos con alto riesgo de EI y reintroducen la posibilidad de profilaxis antibiótica sistémica en procedimientos invasivos del tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario, el sistema músculo-esquelético y la piel, aunque con una clase de recomendación baja.

Las mujeres presentan diferencias clínicas y pronósticas en muchas enfermedades cardiovasculares e infecciosas respecto a los varones. Las enfermedades cardiovasculares se manifiestan más tardíamente en la mujer, por lo que suelen conllevar más comorbilidad relacionada con la edad que los varones en el momento del diagnóstico.

Hay estudios con resultados discordantes acerca de si hay diferencias clínicas y pronósticas entre sexos. Mientras que Sambola encuentra que las mujeres se operan menos y tienen una mayor mortalidad (63) Sevilla observa que son mayores, tiene un perfil epidemiológico más desfavorable con mayor comorbilidad como DM, pero no encuentra diferencias entre la estrategia de tratamiento, incluida cirugía y el pronóstico intrahospitalario (62).

En los estudios en los que las mujeres con EI se intervienen menos que los varones y que su mortalidad es mayor, esta diferencia se ha atribuido a una mayor comorbilidad en el sexo femenino. (60, 63).

1.6. ETIOLOGIA

Cuando hablamos de la etiología de la endocarditis hablamos de su microbiología. La etiología también ha experimentado cambios. Los microorganismos relacionados con la atención sanitaria están determinando la microbiología de la endocarditis contemporánea.

Se han constatado cambios epidemiológicos sobre todo en los países desarrollados, con un aumento de episodios causados por estafilococos y enterococos (226). Los estreptococos siguen siendo una causa importante de endocarditis, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Estos han sido tradicionalmente la causa más frecuente, y este patrón clásico todavía prevalece en estos países, sin embargo, en los países industrializados, los estafilococos han adquirido mayor relevancia relegando a un segundo plano a los estreptococos (83).

1.6.1. *Staphylococcus sp*

1.6.1.1. *Staphylococcus aureus (S. aureus)*

Es uno de los microorganismos emergentes (80). Si bien hay diferencias entre áreas geográficas, se ha convertido en el agente causal de EI más frecuente en algunas zonas del mundo, sobre todo en países desarrollados como Estados Unidos (67) y también en algunos países de Europa (68,69,70).

Representa entre el 36-38% (68,69) de las EI en series recientes. Además, se está produciendo un cambio en el perfil de paciente con EI por *S. aureus*. Si en las últimas décadas del siglo XX se consideraba una enfermedad de adquisición comunitaria relacionada fundamentalmente con usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), a principios del siglo XXI se objetiva un incremento de EI por *S. aureus* relacionadas con los cuidados sanitarios, hasta un 45% de los casos en alguna serie (71). El contacto con la atención sanitaria surge como un factor de riesgo crítico para la EI por *S. aureus* (67,68,70).

Es una complicación derivada de la bacteriemia por *S. aureus* en 4 grupos de pacientes clínicamente distintos: usuarios de drogas por vía parenteral, pacientes hospitalizados con infecciones nosocomiales y relacionadas con cuidados sanitarios, receptores de válvulas protésicas y origen comunitario. Un 13% de los pacientes con bacteriemia por *S.aureus* desarrollan EI, aumentando este porcentaje al 17% en pacientes con dispositivos intracardiacos (73).

El incremento de procedimientos invasivos y el contacto con la asistencia sanitaria aumentan el riesgo de bacteriemia por *S. aureus*. La edad es uno de los factores de riesgo más consistentes para tener bacteriemia estafilocócica (72) y a su vez este grupo tiene un aumento de cardiopatías degenerativas y un mayor número de material protésico intracardiaco. La interrelación de estos factores conlleva un mayor riesgo de bacteriemia complicada por *S. aureus* y por consiguiente una mayor incidencia de EI estafilocócica (68,73).

Se trata de un microorganismo muy virulento, capaz de infectar incluso válvulas anatómicamente normales. Habitualmente tiene una presentación aguda con curso agresivo, que condiciona un alto porcentaje de complicaciones cardíacas y extracardiacas, presentes hasta en tres cuartas partes de los pacientes (74), con una elevada incidencia de embolismo, insuficiencia cardíaca y shock séptico.

Se asocia con una elevada mortalidad (68,69,70,74) salvo en los UDVP, en los que suele revestir menor gravedad, debido a que la mayoría de las veces se afecta la válvula tricúspide y responde bien al tratamiento médico.

Cuando el causante es *S. aureus meticilin resistente (SAMR)* tiene un peor pronóstico.

Los *SCoN* tienen tendencia a adherirse y colonizar materiales inertes y gran capacidad para formar biofilm. Por ello constituyen una causa frecuente de endocarditis en prótesis y dispositivos intracardiacos.

Se ha objetivado una incidencia creciente de EI por *SCoN* en relación, en parte, con el incremento de material protésico que además involucra a personas de mayor edad y comorbilidad con mayor riesgo de exposición y adquisición de la infección (75).

Desempeñan un papel relevante en pacientes con EVP, sobre todo en las precoces (76), siendo responsables del 37% de los episodios (78). Tras el primer año su importancia disminuye, con una incidencia del 18% (78). Microorganismo relevante también en las EI DEIC (79).

En estudios recientes se confirma como una causa emergente de EVN, siendo responsables del 7,8% de las mismas (75) La mitad de los casos se han relacionado con la asistencia sanitaria y con el uso de catéteres y otro procedimientos invasivos.

S. epidermidis es la especie de *SCoN* más frecuentemente implicado.

Dentro de los *SCoN* cabe mencionar que *Staphylococcus lugdunensis* tiene un curso clínico agresivo y se comporta de una forma similar a *S. aureus*. Se ha asociado con importante destrucción valvular y complicaciones perivalvulares (77).

1.6.2. *Enterococcus sp*

Los enterococos son el tercer grupo etiológico después de estreptococos y estafilococos. Representan en torno al 10-15% de todos los casos (81,299). *Enterococcus faecalis* es la especie responsable del 90% de ellas (81).

En los últimos años se objetiva un aumento de su incidencia que ha pasado de un 15% en 2007 a 25,3% en 2018 (82). Su distribución varía a nivel mundial. En un estudio internacional el 39,2% de los casos procedía de países europeos, el 27,6% de Norteamérica, 7,4% de Sudamérica (81). Sin embargo, la mayoría de los estudios proceden de centros terciarios y probablemente no refleja la epidemiología real de la endocarditis enterococica.

Presenta características diferenciales. Afecta con mayor frecuencia a pacientes de edad avanzada, con gran comorbilidad, portadores de prótesis (295, 297, 298, 299). Se asocia a la adquisición nosocomial y se relaciona con origen intestinal (82). A menudo cursa de forma subaguda con síndrome general inespecífico que puede contribuir a un retraso diagnóstico (81).

La tasa de mortalidad es intermedia entre la estreptocócica y estafilocócica. Los pacientes con EVP enterocócica tienen más probabilidades de desarrollar abscesos intracardiacos y menos probabilidades de tener vegetaciones detectables en la ecocardiografía que los pacientes con EVN. La EI enterocócica sobre válvula nativa y protésica no parece diferir en cuanto a las tasas de complicaciones, necesidad de cirugía o mortalidad (83).

En los últimos años se han publicado estudios que han establecido una posible asociación entre EI enterocócica y neoplasia de colon (84,85). Un estudio reciente en el que se evaluaron 103 casos de EI enterocócica y en los que se realizó sistemáticamente una colonoscopia, encontraron una prevalencia de lesiones de colon del 60%, de las que el 80% eran neoplásicas, y que pueden actuar como la puerta de entrada y origen de la EI enterocócica. Por tanto, esta asociación, aunque no tan bien establecida como en el caso de *S. gallolyticus*, puede determinar la actitud diagnóstica ante un paciente con EI enterocócica (86).

1.6.3. Estreptococos

Los estreptococos son la segunda causa en frecuencia de endocarditis por detrás de estafilococo y causa común de endocarditis comunitaria (68).

Continúa siendo el grupo etiológico más frecuente en los países en vías de desarrollo, pero su incidencia ha disminuido en los países desarrollados. Dentro del grupo de estreptococos, los viridans representan el 76%, los piógenos el 17%, los nutricionalmente defectivos 6% y los anaerobios 2,5%. (101)

1.6.3.1. *Streptococcus viridans*

Los estreptococos orales, alfa hemolíticos o del grupo viridans como *Streptococcus sanguis*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius* son los estreptococos más frecuentes, frente a otros estreptococos como los *Streptococcus* β -hemolíticos y *Streptococcus anginosus* que se identifican con menos frecuencia como agentes causales de EI.

De forma característica suelen presentarse con un curso clínico subagudo.

En un estudio del registro EURO-ENDO (70) realizado entre 2016-2018, reflejo de la EI en Europa, constata una menor frecuencia de la endocarditis por estreptococos orales. Otra

observación interesante en este estudio es que no se ha producido un incremento de su frecuencia desde la implementación de las recomendaciones restrictivas sobre la profilaxis antibiótica de 2009 y 2015.

1.6.3.2. *Streptococcus grupo anginosus*

Los *Streptococcus grupo anginosus* (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*) son conocidas por su propensión a causar infección supurada y formación de abscesos. Rara vez ocasionan endocarditis (1,4%) (87). Aunque la endocarditis causada por este grupo se asociaba tradicionalmente a destrucción valvular, formación de abscesos y eventos embólicos, un estudio multicéntrico realizado en España e Italia, observó que la endocarditis por *Streptococcus grupo anginosus*, es una entidad infrecuente que sigue un curso clínico similar a la endocarditis por *Streptococcus viridans* y *Streptococcus gallolyticus* en cuanto a complicaciones valvulares y pronósticas (indicación de cirugía o mortalidad relacionada con la endocarditis (87).

1.6.3.3. *Streptococcus* nutricionalmente defectivos

Las variantes nutricionalmente defectivas, ahora reclasificadas en géneros como *Abiotrophia* y *Granulicatella* son una causa infrecuente de EI, representando en torno al 1% (88). Afecta fundamentalmente a pacientes con enfermedad valvular previa y a personas que portan material protésico intracardiaco. Requieren cirugía en un porcentaje elevado y la mortalidad atribuida está en torno al 20% (88)

1.6.3.4. *Streptococcus bovis/equinus* (SBSEC).

Mención aparte merece el complejo *Streptococcus bovis/equinus* (SBSEC). Comprende varias especies y subespecies y es una causa frecuente de endocarditis infecciosa. *S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus* representa la mayoría de las EI de SBSEC, siendo menor el riesgo para otras subespecies (*S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus*, *S. lutetiensis* y *S. infantarius* subsp. *infantarius*). En un estudio realizado en Suecia la proporción de EI en bacteriemia entre las diferentes subespecies fueron: *S. gallolyticus gallolyticus* (33%), *S. infantarius* (16%), *Sg. pasteurianus* (5%) y *S. lutetiensis* (5%) (89). La proporción de EI en la

bacteriemia por SBSEC varía sustancialmente por tanto según la subespecie. La ecocardiografía siempre debe considerarse en la bacteriemia con *S. gallolyticus gallolyticus* y *S. infantarius*.

La EI por SBEC además tiene importantes variaciones geográficas en la incidencia y diferentes características clínicas entre los biotipos (90). También se han encontrado características diferenciales entre las endocarditis por *S. gallolyticus* en comparación con las causadas por *S. viridans*, son pacientes significativamente mayores, con mayor afectación bivalvular y más complicaciones osteoarticulares sobre todo espondilitis (91).

Otra característica diferencial es su fuerte asociación con el cáncer colo-rectal, que en el caso de la EI por *S. gallolyticus gallolyticus* obliga a realizar una colonoscopia (92).

1.6.3.5. *Streptococcus prupo* A y B

S. agalactiae, está aumentando (93) y se ha asociado a un curso agresivo y alta tasa de mortalidad similar a la endocarditis estafilocócica (94). Entre el 2-9% de los pacientes con bacteriemia por *S. agalactiae* desarrollan endocarditis (95).

1.6.3.6. *S. pneumoniae*,

S. pneumoniae ha disminuido mucho su incidencia en los últimos años. Se caracteriza por un curso fulminante con una elevada mortalidad, superior al 50%.

1.6.4. HACEK

El grupo de bacterias HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis* y *valvarum*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae* y *denitrificans*) son bacterias gramnegativas que forman parte del microbioma normal de la boca y del tracto respiratorio superior en humanos. Son de crecimiento lento y aunque su patogenicidad es baja, son responsables del 1-3% de las endocarditis infecciosas (98,99). Afecta principalmente a pacientes con cardiopatía subyacente o válvulas protésicas, y se caracteriza por un curso clínico insidioso prolongado (96,97).

1.6.5. BGN

La EI por BGN no HACEK es rara y representa aproximadamente entre el 2,5-3% (99) de todos los casos de EI y se ha relacionado con una alta mortalidad.

Su incidencia está en aumento. Durante décadas, se ha asociado con el uso de drogas por vía parenteral (UDI), sin embargo, en los últimos años se ha observado una mayor relación con la edad avanzada, alta comorbilidad y adquisición nosocomial (100). La proporción enterobacteriales y BGN no fermentadores son 60/40. Los enterobacteriales se han relacionado con origen urinario y los no fermentadores se ha asociado más frecuentemente a la asistencia sanitaria y a catéteres vasculares (100).

1.6.6. Endocarditis con cultivo negativo

Incidencia muy variable, en diferentes series representan entre un 9 y un 14% de todos los casos (105).

Se ha relacionado con microorganismos de lento crecimiento (*Propionibacterium acnes*), patógenos que requieren medios de cultivo especiales (*Coxiella burnetti*, *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* y *hongos*) y fundamentalmente con la administración de antibioterapia previa a la extracción de los hemocultivos.

La introducción de nuevas técnicas de diagnóstico molecular ha contribuido a reducir su frecuencia.

1.7. MANIFESTACIONES CLINICAS

La clínica de la endocarditis es proteiforme y cualquier órgano puede estar afectado.

Las manifestaciones clínicas se derivan de cuatro procesos, 1) la infección de la válvula que incluye las complicaciones intracardiacas locales, 2) los embolismos estériles o sépticos a cualquier órgano, 3) la bacteriemia persistente que puede condicionar focos metastásicos a distancia y 4) los complejos inmunes circulantes y otros fenómenos inmunopatológicos.

La fiebre es frecuente, aunque existe un porcentaje de pacientes en los que está ausente lo que ocurre con más frecuencia en pacientes de edad avanzada y pacientes en tratamiento inmunosupresor (119).

La mitad de los pacientes se quedan afebriles después de los 3 primeros días de tratamiento antibiótico, tres cuartas partes después de la primera semana y el 90% después de la segunda semana tras el inicio del tratamiento antibióticos (117). La persistencia de fiebre prolongada más allá de dos semanas se ha relacionado fundamentalmente con complicaciones intracardiacas, con embolismos e infartos secundarios, o con fenómenos microvasculares e inmunológicos. Este hecho se ha asociado con una mayor mortalidad y necesidad de cirugía. (118)

Los síntomas inespecíficos tales como astenia, anorexia, pérdida de peso, fatigabilidad o malestar general son frecuentes, sobre todo en las endocarditis subagudas; constituyen el patrón clásico de endocarditis estreptocócicas y enterocócicas. La poca especificidad de estos síntomas puede contribuir a un retraso en el diagnóstico. (120)

El soplo cardiaco audible está presente en el 85% de los casos. La aparición de un nuevo soplo o cambio en un soplo preexistente es poco común, y esto todavía es más infrecuente en los grupos de mayor edad (119,120).

Las manifestaciones periféricas clásicas resultado de fenómenos embólicos y/o inmunológicos como hemorragias en astilla o petequias, así como nódulos de Osler, lesiones de Janeway, manchas de Roth cada vez son menos prevalentes posiblemente en relación con el diagnóstico más precoz y por tanto a una menor duración clínica.

La esplenomegalia, más común en la EI con duración clínica prolongada cada vez tiene menor incidencia. Los embolismos esplénicos son los embolismos periféricos más frecuentes y en un porcentaje elevado de casos son asintomáticos.

Las manifestaciones osteoarticulares son frecuentes, aparecen aproximadamente entre 41%-44% (121,123). Las más comunes son artralgias, mialgias, dolor lumbar.

La infección osteoarticular, osteoartritis (IOA) aparecen en un 10-13% de los casos (122,123). Dentro de la IOA la afectación del esqueleto axial es la predominante. Murillo (122) encuentra que la osteoartritis vertebral representa el 77% de las osteoartritis en endocarditis, de ellas el 21% están asociadas con *S. aureus* y el 61% con bacterias menos virulentas (*estreptococos bovis*, *viridans*, *enterococos*, *S*CoN).

1.8. COMPLICACIONES DE LA EI

1.8.1. Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es la complicación más frecuente en la endocarditis y la principal indicación de cirugía. Salvo que exista comorbilidad grave su presencia es indicación de cirugía precoz tanto en EVP como en EVN.

Afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes (102). Se han publicado prevalencias variables entre 40-45%, pero probablemente estas cifras estén sobreestimadas. En el estudio EURO-ENDO encuentran una prevalencia del 28,5%. Explican este dato más bajo porque analizan solo la presencia de IC coincidiendo con el diagnóstico de la endocarditis (102) y no la IC previa al diagnóstico.

La endocarditis izquierda complicada con IC se relaciona principalmente con empeoramiento o aparición de una nueva insuficiencia valvular y raramente con obstrucción valvular. La disfunción valvular en la EI nativa puede ser el resultado de la rotura de las cuerdas tendinosas, la rotura o perforación de la valva o la interferencia del cierre valvular debido a la presencia de vegetaciones.

Se asocia a edad avanzada, mayor comorbilidad, afectación aortica, regurgitación severa e infección no controlada (102,103).

Su presentación clínica y espectro de gravedad son variable. El 66% son de clase III-IV de la NYHA.

La presencia de IC es indicación de cirugía en la mayoría de los pacientes con EI y es la principal causa de cirugía urgente (104). La cirugía está indicada en pacientes con IC causada por insuficiencia aortica o mitral grave, fistulas intracardiacas u obstrucción valvular causada por vegetaciones. También está indicada en los casos de insuficiencia valvular aguda grave aortica o mitral aun en ausencia de IC si presentan determinados signos ecocardiográficos como presión diastólica final elevada en ventrículo izquierdo, presión auricular izquierda alta o hipertensión pulmonar moderada o grave. Estas consideraciones son aplicables tanto en las endocarditis sobre válvula nativa como protésica.

La cirugía precoz en pacientes con ICC se asocia de forma independiente con una reducción de la mortalidad (103). Tienen indicación de cirugía, que debe ser emergente los casos de edema agudo de pulmón o shock cardiogénico que no se controlen con tratamiento. La cirugía se

realizará de forma urgente cuando la IC es menos grave (104). En los casos de insuficiencia valvular moderada bien tolerada (NYHA I-II) ha de priorizarse el tratamiento antibiótico con estrecha monitorización clínica y ecocardiográfica.

La ICC moderada-grave es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria y al año (102,103) y constituye la causa más común de mortalidad.

1.8.2. Infección no controlada

La infección no controlada es la segunda causa de indicación de cirugía.

Se entiende por infección no controlada cuando hay datos de infección persistente y/o signos de infección local no controlados (107).

Se considera infección persistente cuando hay presencia de fiebre y hemocultivos positivos tras 7-10 días de tratamiento antibiótico adecuado, optimizado y se ha excluido otra causa de fiebre. Se ha relacionado los hemocultivos persistentemente positivos con mayor mortalidad (107).

La extensión perivalvular y por tanto las complicaciones perivalvulares como abscesos, pseudoaneurismas y fístulas son la causa más frecuente de infección local no controlada y se relacionan con peor pronóstico y necesidad de cirugía (106). Los factores de riesgo relacionados con estas complicaciones son prótesis valvular, localización aortica y microorganismos concretos como SCoN y *S aureus*. Se ha de sospechar en casos de fiebre persistente inexplicable o con la aparición de un nuevo bloqueo.

Las fístulas y pseudoaneurismas son indicadores de daño valvular y perivalvular severo. Su prevalencia es baja 1,5%.

1.8.3. Embolismos

Los embolismos como grupo ocupan el segundo lugar como complicación de la EI después de la IC, presentes entre un 18%-44% (126). En torno a un 25% están presentes al diagnóstico y hasta un 7% aparecen después del inicio de tratamiento antibiótico (124,126). De ellos, los embolismos en el SNC son los más frecuentes, representan hasta un 47% en alguna serie, seguido de los embolismos periféricos 42,9% (133). Hay que destacar que hay un porcentaje nada desdeñable de embolismos clínicamente silentes 36%. (116)

Hay varios factores que se han relacionado con mayor riesgo de embolismo como son el tamaño de la vegetación >10mm (124,125,127,128) y su movilidad (124), así como su localización en la válvula mitral (124,127), en válvula protésica y en las válvulas derechas (124, 128,133). También el haber tenido un embolismo previo y la infección por algunos microorganismos como *S.aureus* meticilin sensible (115,124,126,128,133). Frente a SAMS, SAMR se ha considerado un predictor negativo de complicaciones embolicas (129). Otros microorganismos que se han relacionado con un riesgo incrementado son *S bovis* y hongos (124,130,131).

La edad se ha identificado como factor relacionado con riesgo embolico, los pacientes más jóvenes muestran con mayor frecuencia embolismos. Una explicación es que los jóvenes responden de una forma más vigorosa al estímulo inmunológico de la infección lo cual se asociaría con un mayor desarrollo de vegetaciones tanto en número como en tamaño. (131)

El tratamiento antibiótico es el elemento que impacta significativamente en la reducción de estas complicaciones. Los embolismos aparecen en un 20-50% de los casos, disminuyendo hasta un 6%-21% después de iniciar el tratamiento antibiótico (109). Dickerman realizaron un estudio prospectivo para determinar la relación entre el inicio de tratamiento antibiótico y la incidencia temporal de embolismo. El riesgo disminuyó drásticamente tras el inicio de tratamiento antibiótico, la incidencia cayó de 4,8/1000 pacientes día en la primera semana a 1,71/1000 pacientes día en la segunda semana (108).

1.8.3.1 Embolismos sistémicos

Entre los embolismos sistémicos no cerebrales los esplénicos son los más frecuentes, seguidos de los renales.

Los embolismos de la arteria retiniana son raros 2%.

Las embolias sépticas de las coronarias también son poco frecuentes, con una incidencia que oscila entre 0,31-0,51% en EI (132). Y dentro de todos los embolismos representa el 3,5% en una serie de más de 600 pacientes (133) sin embargo constituyen una complicación severa de la endocarditis infecciosa. Generalmente tienen su origen en la válvula aortica.

En una revisión sistemática que incluye embolismos coronarios demostrados la causa más frecuente de los mismos es la endocarditis y representa un 22,4% (132).



1.8.3.2. Embolismos cerebrales

Los eventos neurológicos sintomáticos que complican la EI aparecen entre un 15-30% en la EI izquierda (110-111). Las complicaciones neurológicas son diversas e incluye complicaciones embólicas, hemorragia intracraneal, rotura de aneurisma micótico, meningitis y absceso cerebral (115).

Los eventos isquémico-agudos sintomáticos, mayoritariamente debido a embolismos son la complicación neurológica más frecuente de la EI y afectan a un 35% de los pacientes (111). La isquemia silente ocurre en un 30-40% (111,116) de los casos por lo que la prevalencia de isquemia cerebral en la EI se aproxima al 60-80%. Esta alta prevalencia justifica la búsqueda activa de complicaciones neurológicas en los pacientes con EI incluidos pacientes asintomáticos mediante la realización de RMN cerebral (134).

Los factores de riesgo para infarto isquémico embólico son la infección estafilocócica, las vegetaciones grandes, las vegetaciones mitrales y los abscesos valvulares (112,115).

Tienden a presentarse como infartos múltiples localizados sobre todo en el territorio de la ACM (113). Los pacientes con complicaciones embólicas cerebrovasculares tienen una mayor morbimortalidad y constituyen la primera causa de morbilidad a largo plazo en los pacientes con EI (113,114).

No está bien establecido el tratamiento óptimo de estas complicaciones. La anticoagulación y la trombólisis no están recomendada. El tratamiento endovascular puede ser útil tanto en el embolismo séptico como en el aneurisma micótico, pero todavía la evidencia es limitada.

En su abordaje terapéutico debe de participar un equipo multidisciplinar. (111)

1.8.4. Otras complicaciones neurológicas

1.8.4.1. Hemorragia intracraneal

Su prevalencia se estima entre 7-27% (133,135). Puede deberse a una hemorragia intraparenquimatoso primaria, resultar de la conversión hemorrágica de un infarto isquémico o a una hemorragia subaracnoidea consecuencia de la rotura de un aneurisma micótico.

La transformación de un infarto isquémico es la causa más frecuente, representa el 40% de las hemorragias. Los factores que se han relacionado con hemorragia son trombopenia, regurgitación valvular severa, presencia de aneurisma micótico, embolismo sintomático previo y uso de anticoagulantes (135).

Se asocia a una elevada mortalidad, 52% (134).

1.8.4.2. Aneurisma micotico

Los aneurismas micóticos son el resultado de embolismos sépticos en los vasos. Su prevalencia es del 2 al 4% en pacientes con EI, algo mayor en los pacientes sintomáticos 5 a 12%.

Son más prevalentes en endocarditis estreptococicas (50% de los aneurismas) y por S.aureus.

1.8.4.3. Meningitis y absceso cerebral

El absceso es raro y aparece entre el 1-7%. Se relaciona con bacterias piógenas como S. aureus, con mayor frecuencia SAMR.

1.9. DIAGNÓSTICO DE LA EI

1.9.1. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de EI debe hacerse lo antes posible para iniciar un tratamiento antibiótico adecuado e identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de complicaciones y que pueden beneficiarse de cirugía precoz.

Su diagnóstico se basa en la historia clínica, en los hallazgos de la exploración física, los resultados microbiológicos (hemocultivos y estudios serológicos), los hallazgos ecocardiográficos y otros estudios de imagen.

Se han desarrollado unos criterios que constituyen una guía para su diagnóstico pero que no deben reemplazar el juicio clínico. Los pacientes con sospecha de EI deben ser evaluados clínicamente utilizando como esquema diagnóstico inicial los criterios diagnósticos vigentes.

En 1981, Von Reyn et al, establecieron unos criterios diagnósticos de certeza, probabilidad o posibilidad y que no incluían los hallazgos ecocardiográficos (136). En 1994 Durack et al (4) propusieron nuevos criterios diagnósticos, que nombraron como “criterios de Duke” y que incluían los hallazgos de la ecocardiografía. En el año 2000 Li et al (5) incluyeron modificaciones de estos criterios, se renombraron como “criterios de Duke modificados” (Anexo 2) y desde entonces se han utilizado hasta la publicación de los criterios de la ESC en 2015 (6) que son los que han estado vigentes hasta que, en agosto de 2023, la Sociedad

Internacional de Enfermedades Infecciosas Cardiovasculares (ISCVID) (137) (Anexo3) y en octubre de 2023 la ESC (138) (Anexo 4).

El diagnóstico de EI con los criterios de Duke originales se basaba en la presencia de criterios clínicos mayores o menores. Estos criterios de Duke originales daban peso diagnóstico a la bacteriemia por estafilococos o enterococos únicamente, en función del lugar de adquisición y sin un foco primario aparente; bacteriemias que tienen mayor riesgo de asociarse con EI. Incorporaron los hallazgos ecocardiográficos en la estrategia diagnóstica, incluyendo 6 hallazgos comunes, pero poco específicos de EI como criterios menores. En la década de los 90, se realizaron análisis de estos criterios en varios estudios que incluyeron casi 1700 pacientes. Los estudios confirmaron su alta sensibilidad y especificidad y la utilidad diagnóstica de la ecocardiografía para identificar casos clínicamente definidos. Esto permitió que se redefinieran los criterios mayores y menores, y desde 2000 se utilizaron los criterios de Duke modificados (Tablas 1 y 2). Estos incluyen hallazgos clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos. Tienen una sensibilidad del 80% (139), sensibilidad que es más baja para el diagnóstico en la fase precoz de la infección, en la endocarditis protésica y sobre dispositivos intracardiacos. Debido a esta menor sensibilidad en estos casos en las guías de la ESC 2015 se incluyeron nuevos criterios basados en pruebas de imagen, TC, RMN cerebral, PET/Tc y SPECT/TC con leucocitos marcados (6), aumentando la sensibilidad diagnóstica en estos casos de EI.

Los criterios Duke -ISCVID IE 2023, se publican en agosto de 2023 (137), proponen cambios significativos. Incluyen nuevas técnicas diagnósticas microbiológicas (PCR, secuenciación-metagenómica), técnicas de imagen (Tc cardiaco, PET-TC) y los hallazgos intraoperatorios como criterio clínico mayor. También se amplía la lista de microorganismos “típicos” causantes de EI e incluye patógenos a considerar como típicos solo en presencia de prótesis intracardiacas. Se eliminaron los requisitos de sincronización y venopunción separadas para hemocultivos. Se actualizaron condiciones predisponentes (implantes de válvulas transcateter, dispositivos electrónicos cardiacos implantados por vía endovascular) (137). Estos Criterios Duke-ISCVID 2023 suponen un avance en la clasificación diagnóstica de los pacientes con sospecha de EI.

La ESC en octubre de 2023 publica también sus criterios diagnósticos modificados (138). Los cambios incluyen, en relación a los criterios mayores cualquier lesión valvular, perivalvular/periprotésica y lesiones anatómicas y metabólicas de material extraño características de la EI detectadas por las diferentes técnicas de imagen: ecocardiografía, TC cardiaco, [18F]-FDG-PET/CT(A) o SPECT/CT de (WBC), simplificando este criterio. La

captación protésica o periprotésica anormal detectada mediante [18F] FDG-PET/CT o WBC SPECT/CT debe ser considerado un criterio para EVP, independientemente del intervalo de tiempo desde la cirugía. *E. faecalis* ha sido incluido en los organismos típicos. Los criterios menores incluyen embolismos diseminados, incluyendo lesiones asintomáticas detectadas únicamente mediante técnicas de imagen (138).

Se han realizado estudios para evaluar el rendimiento diagnóstico de los criterios Duke-ISCVID 2023 en comparación con versiones anteriores de 2000 (Duke-Li 2000), 2015 (Duke-ESC 2015) y la nueva versión de la ESC 2023 (ESC 2023). Van der Vaart (305) encuentran que los criterios de Duke-ISCVID de 2023 fueron más sensibles que los criterios de Duke modificados o los de ESC de 2015 (84,2 % frente a 74,9 % y 80 % respectivamente, $p < 0,001$) sin una pérdida significativa de especificidad. Fueron igualmente sensibles, pero más específicos que los Criterios ESC de 2023 (94 % frente a 82 %, $p < 0,001$). En la misma línea en otros estudios (306, 307, 308) los criterios Duke-ISCVID 2023 aumentaron significativamente la sensibilidad respecto a versiones anteriores, pero su especificidad también fue menor, en comparación con los criterios más antiguos. Esta especificidad disminuida se atribuyó principalmente a pacientes con DEIC en el estudio francés de Goehring (308).

1.9.2. Microbiología

1.9.2.1. Hemocultivos

Los hemocultivos son un criterio fundamental para el diagnóstico de EI, continúa siendo el gold estándar. Además de identificar el agente causal permite obtener resultados de sensibilidad antibiótica, piedra angular para dirigir y optimizar el tratamiento antibiótico.

En la EI, la bacteriemia es constante, por lo que ante una sospecha clínica se han de recoger hemocultivos aun en ausencia de fiebre para no retrasar el diagnóstico. Se recomienda extraer al menos 3 sets de hemocultivos obtenidos de diferentes sitios de venopunción en condiciones de máxima asepsia, cada uno debe de contener un mínimo de 10ml y ser tomados a intervalos de 20-30 minutos, con la primera y la última muestra extraídas con al menos 1 hora de diferencia antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Los cultivos deben mantenerse en incubación durante 3 semanas en caso de hemocultivos negativos y alta sospecha de EI dado que algunos anaerobios, *Brucella* y el grupo HACEK son de crecimiento lento.

En los casos de hemocultivos negativos, hay que utilizar métodos diagnósticos microbiológicos especiales, medios de cultivo específicos (cultivo en medio de Castañeda o Saboureaud para *Brucella* y hongos respectivamente), estudios serológicos para *Brucella* (positivos títulos mayores de 1/160) *Coxiella burnetti* (positivo título mayor 1/200 para antígeno fase I), *Rickettsia*, *Bartonella* y detección antígeno de *Legionella*.

Los hemocultivos han de repetirse a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico para monitorizar la efectividad del tratamiento.

Los microorganismos se agrupan en “típicos” que incluye agentes causales frecuentes de EI y también aquellos que no son una causa frecuente pero cuando se identifican en una bacteriemia se asocian fuertemente con endocarditis, y “atípicos” ó raramente causante de EI, cuando una bacteria que se identifica en una bacteriemia se asocia a bajo riesgo de EI.

Tradicionalmente se consideran microorganismos típicos *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, BGN grupo HACEK, (*Haemophilus parainfluenzae*, *Hamophilus aphrophilus*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella spp*), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus sp.*, en al menos dos hemocultivos realizados separados en el tiempo.

En los nuevos criterios se han incluido como novedad en el grupo de bacterias “típicas” todas las especies de estreptococos, excepto *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. También se ha incluido *Staphylococcus lugdunensis* por el elevado riesgo de EI en pacientes con bacteriemia y *Enterococcus faecalis* se incluyó también como patógeno típico independientemente del origen. Se consideran “típicas” las especies de *Granulicatella*, *Abiotrophia* y *Gemella*.

En el nuevo documento de consenso se incluye un nuevo concepto y es que el contexto clínico en el que se produce una bacteriemia influye en la consideración de un microorganismos como típico, de manera que en presencia de material protésico intracardiaco se han de considerar como patógenos típicos SCoN, *Corynebacterium striatum* y *C jeikeium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cutibacterium acnes*, micobacterias no tuberculosas (sobre todo *M chimaerae*) y especies de *Cándida* (137).

En los criterios Duke ISCVID 2023 los microorganismos típicos aislados en dos o más sets de hemocultivos se consideran criterio mayor y para los “atípicos” han de ser aislados en 3 ó más hemocultivos separados para considerarse criterio mayor. En estos nuevos criterios si bien la

realización de hemocultivos en diferentes puntos de venopunción separadas en el tiempo es buena práctica, ya no se considera un requisito (137).

En el documento se incluyen nuevas pruebas microbiológicas adicionales que pueden constituir un criterio mayor cuando los hemocultivos no identifican un patógeno causal. La causa principal de EI con hemocultivos negativos y que representa el 10% de los casos (83), se debe a la toma previa de antibióticos o a microorganismo que crecen lentamente o requieren medios especiales de crecimiento.

En los criterios de Duke modificados se incluye como criterio mayor títulos de anticuerpos IgG anti-fase I >1:800 para *C. burnetti* (6). En la revisión actual se incluye como criterio mayor también un título de IgG (EIA)>1:800 para *Bartonella quintana* o *Bartonella henselae* (137). Otra nueva incorporación en los criterios mayores es la identificación mediante PCR de *C. burnetti*, especies de *Bartonella* o *T. whipplei* y se puede incluir también la identificación de estas especies mediante técnicas de secuenciación metagenómica como criterio diagnóstico mayor.

1.9.3. Ecocardiograma

La ecocardiografía tiene un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de la EI.

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es la técnica de imagen de primera línea en todos los pacientes con sospecha de EI, mientras que la ecocardiografía transesofágica (ETE) se debe realizar en pacientes con sospecha de EI cuando la ETT no es concluyente, es subóptima o cuando la sospecha clínica sigue siendo alta a pesar de una ETT negativa (261).

En presencia de válvulas cardíacas protésicas o dispositivos intracardíacos, dada la menor sensibilidad de la ETT en la EVP y en la infección relacionada con DEIC, la ETE es de elección.

Además, se debe realizar ETE en casos de ETT positivo, cuando presentan características de alto riesgo como grandes vegetaciones, insuficiencia valvular, sospecha de extensión perivalvular o disfunción ventricular secundaria (261).

La ecocardiografía tridimensional ha demostrado una ventaja sobre las imágenes bidimensionales al proporcionar una mejor caracterización de las vegetaciones, la identificación de las complicaciones de la EI y su relación con las estructuras adyacentes.

La ETT debe realizarse inicialmente en todos los casos con sospecha de EI. En los casos en los que la ventana ecocardiográfica es mala como en EPOC, cirugía torácica o cardiovascular previa, obesidad mórbida, debe realizarse lo antes posible después de la ETT una ETE. Cuando

la ETT es negativa y la sospecha clínica es baja, se deben considerar otras entidades clínicas. Si la sospecha clínica de EI o sus complicaciones es alta, una ETT negativa no descarta definitivamente EI, y se debe realizar una ETE.

La ETE es más específica que la ETT (141). En el contexto de una válvula protésica, las imágenes transtorácicas están interferidas por los componentes estructurales de la prótesis y no permite valorar adecuadamente el área perivalvular en donde comienza la infección, en estos casos debe realizarse siempre que sea posible una ETE (140). En los casos en los que no se pueda realizar con prontitud, ha de realizarse una ETT de forma precoz, (139) si bien la ETT no excluiría el diagnóstico si permitiría identificar pacientes de alto riesgo.

Muchos hallazgos que se detectan por ETE también se identifican en la ETT. Los hallazgos encontrados en ambas ecografías pueden permitir una comparación más rápida y menos invasiva de estas alteraciones con la ETT durante el curso evolutivo de la EI.

Si existe una alta sospecha de EI a pesar de un ETE inicial negativo, se recomienda repetir el ETE en 3 a 5 días o antes si los hallazgos clínicos cambian. También se debe repetir la ETE después de una ETE inicialmente positiva si las características clínicas sugieren desarrollo de complicaciones intracardiacas.

Hay alteraciones ecocardiográficas que permiten identificar pacientes con alto riesgo de complicaciones o necesidad de cirugía, vegetaciones grandes (>10 mm), insuficiencia valvular severa, abscesos o pseudoaneurismas, perforación o dehiscencia valvular (139,140).

La capacidad de predecir eventos embólicos por las características ecocardiográficas es limitada. El mayor riesgo de complicaciones embólicas parece ocurrir con vegetaciones grandes (≥ 10 mm) en la valva mitral anterior. (124,141.). El tamaño y la movilidad de la vegetación pueden tenerse en cuenta, junto con factores microbiológicos y otras indicaciones para considerar la cirugía precoz para evitar embolización.

Los pacientes que tuvieron una EI tienen mayor riesgo de tener una nueva endocarditis. Es por esto por lo que resulta importante para el futuro conocer la morfología valvular, presencia de vegetaciones, grado de disfunción valvular tras finalizar el tratamiento antibiótico. Por este motivo parece importante realizar un estudio ecocardiográfico tras finalizar el tratamiento antibiótico. Algunos pacientes presentan además disfunción valvular significativa al final del tratamiento antibiótico y puede requerir cirugía valvular posterior durante el seguimiento. (139)

Uso de la ecocardiografía para identificar pacientes de alto riesgo de complicaciones	
Vegetación	<ul style="list-style-type: none"> • Vegetación persistente después de la embolización sistémica • Vegetación de la valva mitral anterior, particularmente con un tamaño >10 mm* • ≥1 eventos embólicos durante las primeras 2 semanas de terapia antimicrobiana* • Aumento del tamaño de la vegetación a pesar de la terapia antimicrobiana apropiada*†
Disfunción valvular	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia aórtica o mitral aguda con signos de insuficiencia ventricular‡ • Insuficiencia cardíaca que no responde al tratamiento médico‡
Perforación o ruptura de válvula†	<ul style="list-style-type: none"> • Extensión perivalvular • Dehiscencia, ruptura o fístula valvular‡ • Nuevo bloqueo cardíaco‡ • Gran absceso o extensión del absceso a pesar de la terapia antimicrobiana adecuada‡

Tabla 2. Uso de la ecocardiografía para identificar pacientes de alto riesgo de complicaciones. Elaboración propia (139)

* Cirugía puede ser requerida por riesgo de embolización

† Cirugía puede ser requerida por insuficiencia cardíaca o fracaso de tratamiento médico

‡ La ecocardiografía no debe de ser la modalidad usada para detectar o monitorizar bloqueo

Hay diferencias entre las recomendaciones de las técnicas de imágenes en la evaluación y manejo de pacientes con sospecha de EI de la Sociedad Europea de Cardiología y la sociedad americana AHA. Murphy (142) realiza una revisión de las diferencias entre ambas que se expone en la tabla siguiente.

Indicación de ecocardiografía en pacientes con sospecha de EI	ESC	AHA
Diagnóstico		
La ecocardiografía se recomienda como la prueba de imagen de elección en todos los casos con sospecha de EI, y debe realizarse lo antes posible (< 12h después de la evaluación clínica inicial)*	I B	I B
LA ETE debe realizarse si la ETT inicial es negativa o no diagnóstica en pacientes en los que existe una alta sospecha de EI	I B	I B
Se recomienda ETE si existe preocupación por complicaciones intracardíacas en pacientes con una ETT inicial positiva	NREE	I B
La ETE se recomienda en pacientes con sospecha clínica de EI cuando existe una válvula cardíaca protésica o un dispositivo intracardíaco	I B	NREE†
Se recomienda repetir el ETE dentro de los 3 a 7 días‡, o antes si los hallazgos clínicos cambian, en pacientes en los que existe una alta sospecha de EI a pesar de un ETE inicial negativo.	I C	I C
La ETE debe considerarse incluso en pacientes con ETT positivo, excepto en EI valvular derecho con ETT de buena calidad y hallazgos ecocardiográficos inequívocos	Ila C	NREE
Se debe considerar la ecocardiografía en la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	Ila B	NREE
Ecocardiografía intraoperatoria		
Se recomienda la ecocardiografía intraoperatoria en todos los casos de EI intervenidos quirúrgicamente	I B	NREE

Indicación de ecocardiografía en pacientes con sospecha de EI	ESC	AHA
Diagnóstico		
Seguimiento		
Se debe repetir el ETE después de un ETE inicial positivo si surge la sospecha clínica de una nueva complicación de la EI (por ejemplo, fiebre persistente, cambios en los soplos cardíacos, insuficiencia cardíaca, embolia, nuevo bloqueo auriculoventricular o arritmia)	I B	I B
Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE durante el seguimiento de la EI no complicada para detectar nuevas complicaciones silenciosas y controlar el tamaño de la vegetación§	IIa B	NREE
Se recomienda ETT en el momento de completar una terapia microbiana para evaluar la morfología y función cardíaca y valvular.	I C	IIa. C

Tabla 3 Diferencias entre las guías ESC y AHA para el diagnóstico de EI. Elaboración propia (142)

* Según la AHA, se prefiere la ETE a la TTE, pero esta última debe realizarse si la ETE no está disponible de inmediato. La ETT puede ser suficiente en niños pequeños

† La AHA también sugiere la ETE como prueba de elección en pacientes con una válvula protésica y sospecha de EI

‡ En este escenario clínico, la AHA recomienda repetir el ETE en 3 a 5 días o antes

§Las pautas de ESC estipulan que el momento y el modo (ETT o ETE) de repetir la prueba dependen de los hallazgos iniciales, el tipo de microorganismo y la respuesta inicial a la terapia

1.9.4. Otras técnicas de imagen en el diagnóstico de la EI

1.9.4.1 TCC

Cada vez hay más evidencia sobre la utilidad de la tomografía computarizada (TC) en la EI para caracterizar mejor la patología valvular, identificar las manifestaciones extracardíacas de la EI y la planificación preoperatoria (148).

La TC cardíaca sincronizada con ECG (TCC) que utiliza reconstrucción de cortes finos, permite la reconstrucción 3D de imágenes en cualquier orientación y puede ayudar en el diagnóstico de complicaciones perivalvulares, como pseudoaneurismas y abscesos. También se ha demostrado que es útil en la planificación preoperatoria al delinear la anatomía de la arteria coronaria.

La TCC permite detectar abscesos/pseudoaneurisma con una precisión similar a la ETE e incluso aporta más información sobre la extensión perivalvular y sobre la anatomía de abscesos, fistulas y pseudoaneurismas (143,145). Feuchtner encontró que la precisión diagnóstica para la detección de vegetaciones y abscesos/pseudoaneurismas del TCC en comparación con la cirugía fue similar. Encontró una sensibilidad 96 %, especificidad 97 %, VPP 96 %, VPN 97 % para el TCC y sin diferencias significativas con respecto a la ETE. (143).

La ETE es superior a TCC para pequeñas vegetaciones; sin embargo, esta ventaja es menos marcada para las vegetaciones más grandes (145).

También en la evaluación de la disfunción de la válvula protésica, hay estudios que sugiere que TCC puede ser equivalente a la ecocardiografía para determinar vegetaciones, abscesos, pseudoaneurismas y dehiscencias relacionados con las prótesis. (144,145). La combinación de ETT, ETE y TC incrementa la sensibilidad para detectar complicaciones tanto en la EI sobre válvula nativa como válvula protésica. (146,147)

Las mejoras en la resolución de la tecnología TC, ha permitido que tenga un papel cada vez más relevante en IE. Tiene más usos que la evaluación de la patología valvular. Se puede usar para diagnosticar EAC significativa cuando existe contraindicación para una coronariografía, como en los casos con presencia de grandes vegetaciones por el riesgo de embolismo o cuando hay disfunción valvular por el riesgo de descompensación hemodinámica con el cateterismo. Por último, la TCC también puede ser útil para la planificación preoperatoria para evaluar la relación de las estructuras cardiovasculares en relación con el esternón, lo que es particularmente útil en los casos de re-esternotomía (148).

La TC es también una herramienta útil para detectar complicaciones embólicas tanto a nivel cerebral como intraabdominal, sobre todo para detectar embolias silentes (148).

En la tabla 4 se describen los hallazgos de TCC frente a ETE en la EI (148).

	TCC	ETE
Vegetación	Una masa irregular o engrosamiento asociado con el endocardio, válvula nativa o válvula protésica con atenuación baja a intermedia	Masa intracardiaca móvil o no móvil sobre la válvula u otras estructuras endocárdicas, incluido el material intracardiaco implantado
Pseudoaneurisma	Colección perivalvular de material realzado con contraste generalmente adyacente a una válvula con una comunicación directa visible	Espacio libre de eco perivalvular anormal con flujo Doppler color que muestra conexión con la luz cardiovascular
Absceso	Usualmente colección perivalvular de material de baja atenuación. Suele tener una gruesa capa de tejido en la pared de la colección que realza con el contraste	Por lo general, colección perivalvular que puede tener una apariencia ecodensa o ecolúcida sin comunicación con una luz
Dehiscencia de una válvula protésica	Desalineación de la válvula protésica con un defecto tisular entre el anillo y la prótesis	Evidencia de movimiento excesivo de una válvula protésica. Ocasionalmente, es posible ver un defecto entre el anillo y la prótesis y/o evidencia de fuga paravalvular en la evaluación Doppler
Perforación	Defecto del tejido de la valva que se puede observar en dos vistas diferentes	Defecto en la valva de una válvula que puede verse visualmente como una interrupción del tejido o por el flujo de color a través del defecto

Fístula	Una comunicación anormal entre dos cámaras cardíacas que están llenas de contraste.	Una conexión anormal de dos lúmenes vecinos detectados por flujo Doppler color
---------	---	--

**Tabla 4. Hallazgos del TCC frente al ETE en la EIA.
Comparación de los hallazgos de la TCC frente a la ETE en la EI
Elaboración propia (148)**

1.9.4.2. PET/TC y SPECT/TC

Con la introducción de equipos híbridos en la medicina nuclear convencional como SPECT/CT y PET/CT, las técnicas de diagnóstico nuclear se han convertido en un método de diagnóstico complementario importante para pacientes con sospecha de EI y dificultad en su diagnóstico.

Las imágenes de SPECT/TC se basan en el uso de leucocitos autólogos radiomarcados (^{111}In o $^{99\text{m}}\text{Tc}$) que se acumulan de forma dependiente del tiempo en las imágenes tardías frente a las imágenes anteriores, mientras que la PET/TC generalmente se realiza utilizando un único tiempo de adquisición (generalmente a la hora) después de la administración de ^{18}F -FDG, que se incorpora in vivo a leucocitos activados, monocitos-macrófagos y linfocitos T CD4+ que se acumulan en los sitios de infección.

Hay estudios que han mostrado buenos resultados tanto para la SPECT/CT con leucocitos marcados y la PET/TC con ^{18}F -FDG en EI. Con ellas se ha conseguido disminuir las EI clasificadas como posibles según los criterios de Duke modificados, fundamentalmente en el caso de EI sobre válvula protésica (149). También permite detectar metástasis y embolismos sépticos a distancia, aunque es menos sensible para los embolismos cerebrales debido a la alta captación fisiológica del trazador en la corteza cerebral y al pequeño tamaño de los embolismos a este nivel.

La principal ventaja de la PET con ^{18}F -FDG está en el contexto de infecciones relacionadas con implantes cardiacos complejos por su alta sensibilidad y especificidad en comparación con ETT y ETE. (150,151). En un metaanálisis se observa como FDG PET/TC tiene una alta especificidad para todos los subtipos de EI, sin embargo, la sensibilidad es significativamente más baja en endocarditis sobre válvula nativa (154,155).

El PET/TC FDG fue incluido como un criterio mayor dentro de los criterios diagnósticos de EI sobre válvula protésica de la Sociedad Europea de Cardiología en 2015 (6). Su indicación sería para pacientes con alta sospecha de EVP, pero con ecocardiografía no diagnóstica. En los nuevos criterios de Duke ISCVI se considera también criterio mayor patrones de captación

intensa, focal/múltifocal o heterogénea de FDG al menos 3 meses después de la implantación protésica. Una captación anormal de FDG en DEIC se considera también un criterio mayor, aunque un estudio negativo no excluye infección si la sospecha es alta. El PET/TC en válvulas nativas no es suficientemente sensible para excluir endocarditis, pero tiene un alto valor predictivo positivo (154). Una captación anormal en válvula nativa también se considera criterio mayor en los nuevos criterios del Duke-ISCVID (137).

La PET/TC con 18F-FDG tiene sus limitaciones y hay que interpretar los resultados con precaución en pacientes en los que se ha realizado cirugía cardíaca recientemente, ya que la respuesta inflamatoria postoperatoria puede provocar una captación inespecífica. Hay además otras situaciones que pueden imitar el aumento de captación focal de 18F-FDG como trombos activos, vasculitis, tumores primarios o metastásicos cardíacos. Se recomiendan un mínimo de 3 meses después de la cirugía cardíaca antes de que los hallazgos positivos puedan interpretarse como verdaderos positivos y se recomienda su realización lo antes posible para evitar resultados falsos negativos como consecuencia del tratamiento antibiótico. Las dudas de diferenciar entre inflamación e infección durante los 3 primeros meses tras la implantación de una VP se están dilucidando por lo que el grupo ISCVID ha incluido los hallazgos durante este periodo como criterio clínico menor (155,137)

Un papel prometedor adicional de la 18F-FDG PET/CT puede observarse en pacientes con EI establecida, en quienes podría emplearse para monitorizar la respuesta al tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, no hay suficientes datos disponibles en este momento para hacer una recomendación en este sentido.

El SPECT-TC reduce la tasa de casos infradiagnosticados de EI cuando se combina con las pruebas de diagnóstico estándar. Estaría indicado si la sospecha clínica es alta pero los hallazgos ecocardiográficos no son concluyentes; cuando existe la necesidad de diagnóstico diferencial entre vegetaciones sépticas y estériles detectadas en la ecocardiografía; cuando los datos ecocardiográficos, de laboratorio y clínicos son contradictorios; y cuando es necesario excluir la afectación de una válvula (especialmente de una válvula protésica) durante episodios febriles, sepsis o infecciones quirúrgicas. (152,153).

1.9.4.3. Resonancia magnética nuclear



La resonancia magnética nuclear (RMN) tiene un papel bien establecido en la evaluación y el tratamiento de la EI, como herramienta para detectar eventos embólicos

cerebrales o espinales/óseos. Las lesiones cerebrales se identifican con frecuencia mediante RM en pacientes con EI sin síntomas neurológicos, y esto influye tanto en el diagnóstico como en el plan terapéutico.

En la tabla 5 se resumen las fortalezas y debilidades de las diferentes modalidades de imagen en la EI. En la tabla 6 se realiza una comparación entre las recomendaciones de técnicas de imagen en el proceso diagnóstico de la EI de la ESC y la AHA.

1.9.5. Criterios de EI - técnicas de imagen.

En base a la evidencia que se ha publicado la SEC en 2015 propone la adición de tres puntos más en los criterios de diagnóstico:

1. La identificación de lesiones paravalvulares por TC cardiaca debe considerarse un criterio mayor.
2. En el contexto de sospecha de endocarditis en una válvula protésica, la actividad anormal alrededor del sitio de implantación detectada por 18F-FDG PET/CT (solo si la prótesis se ha implantado hace más de 3 meses) o por SPECT/TC debe considerarse un criterio mayor.
3. La identificación de eventos embólicos recientes o aneurismas infecciosos solo mediante imágenes (eventos silenciosos) debe considerarse un criterio menor.

Los nuevos criterios de Duke ISCVID han añadido a los previos:

1. Patrones de captación intensa, focal/múltifocal o heterogénea de 18-FDG al menos 3 meses después de la implantación de válvula protésica en el contexto de sospecha de EVP. También una captación anormal de FDG en DEIC.
2. Una captación anormal de 18-FDG en PET/TC en válvula nativa también se considera criterio mayor.
3. Captación patológica durante los 3 primeros meses tras implantación VP en contexto clínico de sospecha de EVP se considera criterio menor

	TCC	ETT	ETE	PET-TC
Fortalezas	Capacidad para obtener imágenes de todo el tórax Mejor detección de complicaciones peri valvulares Evaluación EC Planificación preoperatoria Detección de émbolos extra cardíacos	Buena resolución espacial Disponibilidad, portátil Bajo costo No radiación ni contraste Cuantificación de cámara Evalúa la hemodinámica	Resolución espacial y temporal mejorada sobre TTE Disponibilidad Bajo costo No radiación ni contraste Mejor sensibilidad que TTE en PVE Evalúa la hemodinámica	Mejor detección de complicaciones peri valvulares Precisión diagnóstica mejorada en la detección de PVE
Debilidades	Costo más alto Exposición a la radiación Nefrotoxicidad Menor sensibilidad para pequeñas vegetaciones y perforación de velos La disponibilidad puede ser limitada	Valor limitado en PVE Sin caracterización de tejidos Baja sensibilidad para complicaciones peri valvulares	Sin caracterización de tejidos Puede pasar por alto algunas complicaciones peri valvulares Procedimiento invasivo que requiere sedación (no se puede realizar en algunos pacientes con problemas esofágicos)	Disponibilidad limitada Costo más alto Exposición a la radiación

Tabla 5. Fortalezas y limitaciones de las diferentes modalidades de imagen para evaluar la endocarditis infecciosa. Elaboración propia (148)

Recomendaciones	ESC	AHA
La ETE se recomienda en pacientes con sospecha de EI DEIC con hemocultivos positivos o negativos, independientemente de los resultados de la ETT, para evaluar la EI relacionada con el cable y la infección de las válvulas cardíacas.	I C	NREE
Se puede considerar la ecocardiografía intracardiaca en pacientes con sospecha de EI DEIC, hemocultivos positivos y resultados negativos de TTE y TEE.	IIb C	NREE
La gammagrafía con leucocitos radiomarcados y la PET/TC con 18F-FDG pueden considerarse herramientas adicionales en pacientes con sospecha de EI DEIC, hemocultivos positivos y ecocardiografía negativa	IIb C	NREE

Tabla 6. Comparación entre las recomendaciones de técnicas de imagen de la ESC y AHA. Indicación de técnicas de imagen no invasivas en EI relacionada con dispositivos intracardiacos. Elaboración propia (142).

1.10. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

El objetivo principal del tratamiento antibiótico es erradicar la infección, incluida la esterilización de las vegetaciones.

La evidencia acerca del tratamiento antibiótico procede principalmente de estudios observacionales y de modelos experimentales en animales. Esto explica en parte la heterogeneidad en su tratamiento antibiótico, como se observó en un estudio internacional (156). También se observa falta de adherencia a las recomendaciones de las guías incluso por los expertos que participaron y fueron coautores de dichas guías (157). Esto probablemente se deba a que la mayoría de las recomendaciones no se basan en una evidencia fuerte, por lo que el consenso obtenido entre los expertos para esas guías en realidad no representa la práctica real. Sin embargo, esta heterogeneidad no es igual para todos los microorganismos y difiere entre los países (157).

Una revisión Cochrane reciente analizó la evidencia de seis ensayos clínicos que evaluaron varios regímenes de antibióticos para la endocarditis por diferentes etiologías. Los autores de la revisión concluyeron que, dado el alto riesgo de sesgo, los datos insuficientes o los diseños de bajo poder estadístico, la evidencia ofrecida por estos ensayos no apoyó ni rechazó ninguno de los regímenes evaluados lo que explica la variabilidad en su manejo (158).

Es importante tener en cuenta las peculiaridades fisiopatológicas de la EI para entender adecuadamente su tratamiento. Se trata de una infección focal con alta densidad bacteriana dentro de las vegetaciones, tasa lenta de crecimiento bacteriano dentro de las biopelículas y baja actividad metabólica de los microorganismos en las capas profundas de la vegetación que condiciona fenómenos de tolerancia y resistencia a los antibióticos.

El efecto inóculo (impacto que las altas densidades bacterianas tienen sobre la actividad antimicrobiana), hace que ciertos grupos de antibióticos, como β -lactámicos y glicopéptidos (en menor medida lipopéptidos como la daptomicina) sean menos activos frente a poblaciones bacterianas con alta densidad. La MIC efectiva en el sitio de infección con estas densidades bacterianas puede ser mucho más alta que in vitro. Las bacterias que en otras circunstancias son eliminadas por antibióticos bactericidas pueden ser relativamente resistentes o tolerantes en poblaciones densas. Por otro lado, las condiciones de la fase de crecimiento estacionaria hacen que los antibióticos activos en la pared celular bacteriana (betalactámicos y glucopéptidos) no sean tan efectivos, en parte debido a la pérdida de proteínas fijadoras de penicilina durante esta fase. También se produce un efecto de inóculo con los antibióticos β -

lactámicos susceptibles a las β -lactamasas porque hay más β -lactamasas presentes en poblaciones bacterianas más densas. Además, es más probable que infecciones con altos inóculos tengan subpoblaciones resistentes que pueden emerger en el contexto del tratamiento. Otros antibióticos como las quinolonas y los aminoglucósidos no se ven tan afectados por el tamaño del inóculo.

La duración del tratamiento debe ser suficiente para asegurar la erradicación completa de los microorganismos dentro de las vegetaciones. El tratamiento prolongado es necesario debido a la alta densidad bacteriana dentro de las vegetaciones y la actividad bactericida relativamente lenta de algunos antibióticos como los betalactámicos y la vancomicina. Cuando la actividad bactericida es más rápida o si la carga bacteriana de la vegetación es menor, se puede acortar la duración del tratamiento como ocurre en algunas EI estreptocócicas del grupo viridans en donde la combinación de penicilina o ceftriaxona y un aminoglucósido durante 2 semanas es efectiva en infección no complicada (159). También en EI del lado derecho no complicada causada por *S. aureus* (160), dado que las vegetaciones del lado derecho tienden a tener densidades bacterianas más bajas.

La penetración de los antibióticos en las vegetaciones es un obstáculo más en el tratamiento antibiótico de la EI. Las capas de fibrina y plaquetas que conforman la vegetación representan una barrera mecánica entre el antibiótico y los microorganismos embebidos en la biopelícula. La eficacia por tanto varía según el grado de penetración en la vegetación, el patrón de distribución dentro de la vegetación y el tamaño de la vegetación. (161,162,163). El gradiente de difusión puede explicar las altas concentraciones de antibiótico a nivel local que se necesitan para esterilizar la vegetación (161). Los patrones de difusión difieren según la clase de antibiótico, lo que puede tener implicaciones para el resultado final.

Es importante optimizar al máximo el parámetro PK/PD del antibiótico seleccionado para aumentar la probabilidad de éxito y disminuir el potencial desarrollo de resistencia. La eficacia de los β -lactámicos se relaciona con el porcentaje de tiempo que la concentración sérica supera la CIM. Para que las penicilinas y las cefalosporinas logren un efecto bactericida el tiempo que el fármaco libre debe exceder la MIC es del 60% al 70% del intervalo de dosificación. En este concepto se basa la utilización de la infusión continua o extendida de β -lactámicos.

La relación entre la concentración sérica máxima y la MIC predicen la eficacia como parámetros de PD en el tratamiento con aminoglucósidos, fluoroquinolonas y daptomicina. El

AUC₂₄/MIC es la actividad de PD optimizada para glicopéptidos como vancomicina, teicoplanina, telavancina, oritavancina y lipopéptidos como daptomicina.

Por estas razones se ha postulado que, para lograr la erradicación microbiológica, el tratamiento de la endocarditis infecciosa debe incluir antibióticos bactericidas administrados por vía parenteral en dosis altas y con duraciones prolongadas.

Los regímenes antibióticos para cada grupo etiológico recomendados por las guías se describen a continuación, aglutinando las recomendaciones de las guías americanas y europeas (139, 137).

1.10.1. Tratamiento antibiótico en EI por *Streptococcus spp*

1.10.1.1. Tratamiento antibiótico en EI por *Streptococcus viridans* sensibles a penicilina (penicilina MIC $\leq 0,125$ mg/L) y grupo *Streptococcus bovis*

El tratamiento antibiótico recomendado es penicilina, ampicilina o ceftriaxona. No hay diferencia entre penicilinas o ceftriaxona en cuanto a eficacia y seguridad (164). Con estos regímenes la tasa de curación es superior al 98%.

En casos no complicados, se puede acortar la duración del tratamiento a 2 semanas combinando el betalactámico con gentamicina (165,166). Este régimen de 2 semanas no se recomienda para pacientes con infección extracardíaca conocida o aquellos con un aclaramiento de creatinina <20 ml/min.

La monoterapia con penicilina o ceftriaxona durante 4 semanas tiene la ventaja de evitar el uso de gentamicina, que es ototóxico y nefrotóxico. En comparación con la penicilina, la ventaja de la ceftriaxona una vez al día ofrece la posibilidad de realizar el tratamiento ambulatoriamente.

En pacientes alérgicos a penicilina el tratamiento de elección es Vancomicina. Los niveles valle deseados de vancomicina deben oscilar entre 10 y 15 $\mu\text{g/mL}$.

No hay diferencias entre las recomendaciones de las distintas guías, y la adherencia a estos regímenes es casi del 100%. En este escenario hay poca variabilidad.

Actualmente está en marcha un ensayo clínico, aleatorizado, prospectivo, multicéntricos para evaluar la no inferioridad del cambio tratamiento antibiótico oral en comparación con el tratamiento totalmente intravenoso en pacientes con EI izquierda. El estudio RODEO-2 (167)

1.10.1.2. Tratamiento antibiótico en EI por *Streptococcus viridans* resistentes a penicilina

Se clasifican como intermedias cuando tienen una MIC 0,125 – 2 mg/L y resistentes MIC \geq 4 mg/L. Su incidencia va en aumento. Se han reportado en alguna serie hasta un 30% de *Streptococcus mitis* y *oralis* R a penicilina. El 99% de los estreptococos digestivos siguen siendo sensibles a la penicilina (168,169).

Las pautas de tratamiento para la EI estreptocócica resistente a la penicilina se basan en series retrospectivas. La recomendación en EI por *Streptococcus* con resistencia intermedia a penicilina MIC 0,125-2mg/L es penicilina o ampicilina durante 4 semanas, junto con una dosis única diaria de gentamicina durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Si el aislado es sensible a la ceftriaxona, entonces se puede considerar la ceftriaxona sola en monoterapia (169).

En pacientes que no toleran los betalactámicos la vancomicina en monoterapia es la alternativa recomendada (168).

En *Streptococcus viridans* R a penicilina MIC > 0,5 mg/L, el régimen recomendado es vancomicina combinada con aminoglucósido (170).

En casos resistentes a la penicilina, el tratamiento con aminoglucósidos debe administrarse durante al menos 2 semanas y no se recomiendan regímenes de tratamiento cortos (171).

La experiencia con daptomicina es limitada. Tienen capacidad de desarrollar R de alto nivel y duradera a daptomicina durante su exposición in vivo e in vitro (172). Es por ello que la monoterapia no se recomienda. La combinación de daptomicina con ceftriaxona en modelos experimentales de EI de conejos muestra actividad y evita el desarrollo de resistencias por lo que puede ser una opción de tratamiento (172). Hay algún estudio sobre el uso de daptomicina en tratamiento combinado como régimen ahorrador de aminoglucósido en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica con resultados prometedores. Muestra una eficacia similar en comparación con el tratamiento estándar y con una reducción significativa de la incidencia daño renal (173).

1.10.1.3. Tratamiento antibiótico en EI por *Agranullicatella* y *Granulicatella*

La determinación de la sensibilidad de *Agranullicatella* defectiva y *Granulicatella* (ambas conocidas anteriormente como estreptococos variante nutricionalmente defectivas) es técnicamente difícil y los resultados pueden no ser precisos.

Son poco frecuentes y producen EI con un curso prolongado, lo cual se asocia con grandes vegetaciones, mayores tasas de complicaciones y cirugía (alrededor del 50%) (174,175).

Las recomendaciones de tratamiento incluyen ceftriaxona o vancomicina durante 6 semanas, combinadas con un aminoglucósido durante al menos las 2 primeras semanas (174,175).

1.10.1.4. Tratamiento antibiótico en EI por *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta hemolíticos (Grupos A, B, C y G)

La EI debida a *S. pneumoniae* es muy rara. Se asocia a meningitis hasta en un 30% de los casos lo que hay que tener en cuenta en casos de resistencia a penicilina.

El tratamiento de las cepas sensibles a la penicilina (MIC ≤ 0.06 mg/L) es similar al de los estreptococos orales salvo que no hay evidencia para duración corta de dos semanas. Lo mismo ocurre con las cepas intermedias a penicilina (MIC 0,125-2 mg/L) o resistentes (MIC ≥ 4 mg/L) sin meningitis, aunque para las cepas resistentes algunos autores recomiendan altas dosis de cefalosporinas o vancomicina.

En casos de meningitis, se recomienda ceftriaxona o cefotaxima sola o asociada a vancomicina.

La EI debida a estreptococos del grupo A, B, C o G, incluido el grupo *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus* y *S. intermedius*), es poco frecuente. Son susceptibles a los betalactámicos.

La EI debida a estreptococos del grupo B ocurre especialmente en los ancianos y se asocia con una elevada mortalidad y a menudo requiere cirugía cardíaca. El tratamiento antibiótico es similar al de los estreptococos orales, excepto que no se recomienda tratamiento corto. La gentamicina debe administrarse durante 2 semanas. (176)

1.10.2. Tratamiento de la EI por *Staphylococcus spp*

1.10.2.1. Tratamiento de EI por *S. aureus*

El tratamiento recomendado para la endocarditis nativa por *S.aureus meticilin sensible* es cloxacilina o cefazolina y por *SAMR* vancomicina o daptomicina (137, 139).

El tratamiento combinado en la endocarditis estafilocócica sobre válvula nativa no es superior a la monoterapia en relación con la esterilización de válvulas infectadas, pero sí parece ser una ventaja en las endocarditis sobre válvula protésica (177).

En la endocarditis por *S. aureus* meticilin sensible sobre válvula nativa no se recomienda la combinación de betalactámicos y aminoglucósido por el mayor riesgo de nefrotoxicidad dado que no ha demostrado ningún beneficio clínico relevante; acorta la duración de la bacteriemia sin reducir la mortalidad ni las complicaciones cardiacas (178,179). En las guías actuales se mantiene la recomendación para endocarditis sobre válvula protésica, aunque también se cuestiona su utilidad en este escenario (180).

No se recomienda el uso de rifampicina en un régimen combinado para el tratamiento de endocarditis sobre válvula nativa (181), aunque en las guías actuales sí se mantiene la recomendación en endocarditis sobre válvula protésica, basándose en su gran actividad en el biofilm. Se debe introducir cuando haya aclarado la bacteriemia para evitar la emergencia de resistencia durante el tratamiento (181). La rifampicina ya no debe usarse como terapia adyuvante una vez que se haya realizado la cirugía. La dosificación de rifampicina no está bien establecida y su uso no se basa en datos farmacocinéticos.

El esquema clásico para endocarditis protésica recomienda, dependiendo de si se trata de SAMS o SAMR betalactámico o vancomicina junto con rifampicina durante un mínimo de 6 semanas, con el uso de gentamicina limitado a las primeras 2 semanas de tratamiento. Sin embargo, Jonathan H Ryder en su estudio “Desmontando el dogma: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de gentamicina y rifampicina como adyuvantes en la endocarditis de válvula protésica estafilocócica”, concluyen que los datos no sugieren un beneficio clínico de gentamicina o rifampicina, muestran aumento de nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, interacciones medicamentosas y por tanto recomiendan reducir las indicaciones de gentamicina y rifampicina en la EVP (182).

Dado la variabilidad en su manejo y el pronóstico de estas infecciones es relevante comentar otras opciones usadas en la clínica, pero no contempladas en las guías. Hay controversia sobre la utilidad de la combinación de betalactámicos con daptomicina o fosfomicina en la endocarditis por SAMS. Modelos experimentales en animales muestran que la combinación de estos antibióticos produce una mayor esterilización de las vegetaciones. Cristina García de la Mária en un modelo experimental de endocarditis en conejos observan que la adición de cloxacilina o fosfomicina a la daptomicina es sinérgica y rápidamente bactericida, mostrando una mejor actividad que la cloxacilina más gentamicina para el tratamiento de EI por SAMS, lo que podría respaldar su uso clínico (183). Sin embargo, este posible efecto beneficioso de la combinación con daptomicina no se observó en estudios clínicos en la bacteriemia estafilocócica. En los estudios de Sara Grillo (184) y Cheng MP (185) la combinación de

betalactámico y daptomicina no reduce las tasas de mortalidad en pacientes con bacteriemia por SAMS, si bien en ambos trabajos la EI suponen solo el 10% de los casos. En esta misma línea un metaanálisis, en el que se incluyeron 12 estudios concluye que el tratamiento combinado no solo no disminuye la mortalidad, sino que aumenta el riesgo de eventos adversos en pacientes con bacteriemia por SAMS (186). Para la otra combinación de cloxacilina con fosfomicina, el ensayo clínico SAFO, en el que se compara cloxacilina sola frente a cloxacilina en combinación con fosfomicina (187) en el tratamiento de la bacteriemia y endocarditis por SAMS, demuestra un aclaramiento más rápido de la bacteriemia, pero no demuestra una reducción en la mortalidad y en el grupo del tratamiento combinado se observa un mayor porcentaje de efectos adversos.

Estudios de cohortes de EI por SAMR y SCoN han demostrado que la daptomicina es tan eficaz como la vancomicina (188,189,190), y en dos estudios de cohortes de bacteriemia por SAMR con CIM altas de vancomicina la daptomicina se asoció con mejores resultados en comparación con la vancomicina.

En el caso de la endocarditis por SAMR, la monoterapia con vancomicina o daptomicina tiene resultados pobres. En este contexto es posible que el tratamiento combinado aporte eficacia (194). El posible efecto sinérgico de vancomicina y betalactámicos en la bacteriemia por SAMR no se confirmó en el ensayo clínico CAMERA 2 (191). Este ensayo tuvo que suspenderse prematuramente debido a una mayor toxicidad renal en el brazo del tratamiento combinado. Se observó un aclaramiento más rápido de la bacteriemia, pero sin diferencias en la mortalidad. La combinación de daptomicina y fosfomicina ha demostrado mayor eficacia en modelos animales de endocarditis por SAMR (192). En el ensayo clínico BACSARM esta combinación muestra buenos resultados microbiológicos y beneficios clínicos en relación con el aclaramiento más rápido de la bacteriemia en pacientes menores de 70 años, pero tampoco demuestra una reducción de la mortalidad. (193). En este estudio cabe destacar también que hay una baja representación de EI (12%). Las combinaciones de daptomicina y betalactámicos con actividad intrínseca anti-SAMR como ceftarolina han demostrado en modelos experimentales una actividad bactericida más rápida y mantenida frente a SARM en el contexto de infecciones con alto inóculo como la EI (195). Estudios en bacteriemia complicada por SAMR el tratamiento combinado de daptomicina o vancomicina con ceftarolina no muestra impacto en el pronóstico (196, 197, 198) y los datos en endocarditis son escasos.

Cabe señalar que, en el caso de uso de daptomicina, independientemente de la eficacia, debe administrarse en dosis altas (10mg/kg) y combinada con betalactámicos o fosfomicina para evitar el desarrollo de resistencia durante el tratamiento.

1.10.2.2. Tratamiento de EI por SCoN

Los CoNS que causan endocarditis sobre prótesis sobre todo dentro del primer año después de la cirugía generalmente son resistente a meticilina. Se recomienda para su tratamiento vancomicina y rifampicina durante un mínimo de 6 semanas, con el uso de gentamicina limitado a las primeras 2 semanas de tratamiento. Si el organismo es resistente a los aminoglucósidos disponibles, si es sensible a quinolona, se puede usar una quinolona en lugar de gentamicina. Una alternativa a la vancomicina sería la Daptomicina en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

Aunque los datos publicados sobre combinaciones son limitados, las guías recomiendan que la EVP causada por CoNS sensible a la oxacilina se trate con oxacilina más rifampicina en combinación con gentamicina durante las primeras 2 semanas de tratamiento. Se puede sustituir la oxacilina por una cefalosporina de primera generación o vancomicina para los pacientes que son realmente alérgicos a la penicilina

La diferencia entre las recomendaciones entre ambos documentos de consenso para el tratamiento de la EI por Estafilococos está en los regímenes alternativos, la europea no considera cefazolina y la americana no consideran cotrimoxazol o clindamicina.

1.10.3. Tratamiento de la EI por *Enterococcus spp*

Enterococcus faecalis es una de las causas emergentes de endocarditis infecciosa, afectando generalmente a una población anciana y frágil, con una alta tasa de mortalidad. Está causada principalmente por *Enterococcus faecalis* (especie que representa el 90% de los casos) y, más raramente, por *Enterococcus faecium* (5% de los casos) u otras especies.

Su tratamiento entraña dificultades porque los enterococos son muy resistentes a la muerte inducida por antibióticos, y su erradicación requiere la administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones sinérgicas de antibióticos bactericidas, como un inhibidor de la pared celular con aminoglucósidos o de dos inhibidores de la pared celular (ej: ampicilina más ceftriaxona, que se sinergizan al inhibir las PBP complementarias) (199). Además, son

parcialmente resistentes a muchos antimicrobianos, como penicilina, alto nivel de resistencia a la mayoría de las cefalosporinas y a carbapenémicos, debido a la baja afinidad PBP, lo que conduce a un número elevado de fracasos terapéuticos con monoterapia.

Las cepas sensibles a la penicilina (MIC penicilina ≤ 8 mg/L) se tratan con ampicilina combinada con gentamicina, sin embargo, la resistencia a la gentamicina es frecuente y la resistencia de alto nivel se asocia con la pérdida de la actividad bactericida sinérgica. La prevalencia de EI por enterococos con resistencia de alto nivel a aminoglucósidos se ha incrementado significativamente lo que limita su uso en el tratamiento combinado. Es por eso por lo que hoy en día se utiliza como pauta preferente la combinación de dos betalactámicos. Ampicilina más ceftriaxona ha demostrado ser eficaz y seguro, con menor nefrotoxicidad (199,200,201)

La aparición de enterococos resistentes a la vancomicina se está convirtiendo en un problema, sobre todo en EEUU y constituye un desafío. La mayoría son *E. faecium*, y hasta el 95% de las cepas expresan multiresistencia a vancomicina, aminoglucósidos y penicilinas. Solo un 3% de las cepas de *E. faecalis* son multiresistentes y los *E. faecalis* resistentes a la vancomicina suelen ser sensibles a penicilina. Se considera que los enterococos son resistentes a la vancomicina si las MIC es >4 $\mu\text{g/mL}$.

Linezolid, daptomicina o tigeciclina son opciones de tratamiento en estos casos. La daptomicina tiene actividad bactericida frente a cepas sensibles de enterococos (MIC <4 $\mu\text{g/mL}$). Las dosis recomendadas de daptomicina son de 10-12mg/kg/día en pacientes con función renal normal. Más del 90% de los enterococos son sensibles in vitro a la daptomicina, pero la aparición de resistencias representa un problema por lo que se recomienda tratamiento combinados. En modelos in vitro ceftarolina, ertapenem, cefepima, ceftriaxona y ampicilina demostraron sinergia con daptomicina frente a cepas de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* R a vancomicina. Esta actividad fue mayor para daptomicina + ceftarolina ó ertapenem ó cefepima ó ampicilina para todas las cepas en comparación con cualquier agente único o daptomicina + cefazolina o cefotaxima. En modelos experimentales con daptomicina la ceftarolina tuvo mayor sinergismo en comparación con todos los demás agentes (202).

Las combinaciones de daptomicina-fosfomicina y daptomicina-tigeciclina han sido usadas con éxito en casos de EI por *Enterococcus faecium* R a vancomicina (203,204).

Linezolid ha sido eficaz en el tratamiento de EI por *E. faecium* resistente a vancomicina tanto nativa como protésica. (205,206,207,208). Una ventaja es su alta biodisponibilidad oral. Sin

embargo, su toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia) reversible; neuritis periférica y óptica, que puede ser irreversible y la frecuencia de interacciones, especialmente con inhibidores de la recaptación de serotonina; y sobre todo la aparición de resistencias durante el tratamiento limitan su uso.

Las pautas recomendadas por las guías americanas y europeas son superponibles. Los pacientes con EI por *Enterococcus faecium* *R a vancomicina* deben ser manejados por especialistas en enfermedades infecciosas.

La necesidad de un tratamiento prolongado (6-8 semanas) para evitar recaídas ha llevado a considerar otras opciones como tratamiento parenteral ambulatorio, antimicrobianos de acción prolongada como los nuevos lipoglucopeptidos (dalbavancina u oritavancina), y tratamientos orales (204).

1.10.4. Tratamiento de la EI por microorganismos del grupo HACEK

El grupo HACEK era mayoritariamente sensible a ampicilina. Sin embargo, cada vez hay más cepas productoras de β -lactamasa que confieren resistencia. Son microorganismos de crecimiento lento lo que dificulta obtener un antibiograma. Por tanto, a menos que el crecimiento sea adecuado deben considerarse resistentes. Casi todas las cepas son susceptibles a ceftriaxona por lo que este es el tratamiento recomendado.

La duración del tratamiento en endocarditis nativa son 4 semanas y para endocarditis protésica 6 semanas. No se recomienda gentamicina.

Son sensibles a quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina) y estas se pueden considerar como tratamiento alternativo en pacientes en los que no se puede utilizar la ceftriaxona.

1.10.5. Tratamiento de la EI por BGN no HACEK

Representan un porcentaje pequeño, en torno al 1,8 % de casos de EI. El tratamiento recomendado es cirugía precoz más tratamiento al menos 6 semanas con combinaciones de betalactámicos y aminoglucósidos o quinolonas.

Debido a su rareza y severidad, su tratamiento antibiótico debe ser valorado por un especialista en enfermedades infecciosas.

1.10.6. Tratamiento de las EI con cultivos negativos

La EI con cultivo negativo verdadero puede ser causada por patógenos raros o poco comunes que no crecen en los sistemas de cultivo de sangre que se usan de forma rutinaria.

Los microorganismos más relevantes son *Bartonella* spp, *Chlamydia* spp, *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Legionella* spp y *Tropheryma whipplei*.

El tratamiento incluye doxiciclina, cotrimoxazol o quinolonas en pautas prolongadas asociadas a rifampicina.

1.10.7 Tratamiento antibiótico ambulatorio y tratamiento antibiótico oral

Los pacientes con EI izquierda requieren tratamientos antibióticos prolongados, habitualmente por vía endovenosa.

El ensayo Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) (271) cambió el paradigma. Este ensayo multicéntrico, aleatorizado, no ciego, de no inferioridad que incluyó pacientes estables (que habían tenido respuestas clínicas satisfactorias al tratamiento inicial, que recibieron antibiótico endovenoso durante al menos 10 días y, en los pacientes que se habían sometido a cirugía valvular, durante al menos 7 días después de la cirugía) demostró la no inferioridad del tratamiento oral.

La ESC (138) la considera una opción válida en el escenario de EI izquierda por *Streptococcus* spp, *Enterococcus* o *Staphylococcus* spp que hayan recibido al menos 10 días de tratamiento antibiótico ó 7 tras la cirugía y estén estables (no muestren abscesos a distancia, o abscesos o disfunción valvular que requiera cirugía)

1. 11. TRATAMIENTO QUIRURGICO EN LA EI

La cirugía valvular se considera clave en algunos pacientes con EI complicada dentro del esquema optimizado de tratamiento. Sin embargo, las decisiones sobre la cirugía son complejas.

Dependen de factores clínicos y pronósticos relacionados con el microorganismo causal, el

tamaño de la vegetación, la presencia de complicaciones perivalvulares, la presencia de embolia o insuficiencia cardíaca, la edad y/o las comorbilidades no cardíacas (11).

Las decisiones sobre la indicación y el momento de la cirugía deben de ser establecidas por un equipo multidisciplinar médico-quirúrgico. La relación entre el momento de la cirugía y el pronóstico no está bien establecida.

La tasa de recambio valvular precoz, entendiendo como tal el que se realiza durante el curso del tratamiento antibiótico para la EI se ha incrementado un 50% en los últimos años (209). La principal indicación para la cirugía precoz es la IC seguida de infección no controlada y la prevención de eventos embólicos (209).

1.11.1. Riesgo quirúrgico y evaluación de riesgo.

El pronóstico quirúrgico de la EI es heterogéneo. Está condicionado por la diferente microbiología, las condiciones basales del paciente y las complicaciones que presente. En este contexto las herramientas de estratificación de riesgo pueden ser útiles tanto para ayudar en la toma de decisión sobre la cirugía, como para homogeneizar las características de los pacientes en los estudios, lo que permitiría identificar perfiles de endocarditis en los que evaluar los resultados de la cirugía.

En cirugía cardíaca se usan diferentes scores pronósticos como EuroSCORE (210, 214), la puntuación de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (211) y los modelos de New York (212).

EuroSCORE II fue desarrollado y validado para estimar el riesgo quirúrgico en la revascularización y cirugía valvular. Está mejor calibrado que el modelo original que sobreestimaba el riesgo. Se ha validado en España y muestra una buena capacidad de discriminación (214). Sin embargo, el EUROSCORE no es específico para endocarditis. La cirugía de endocarditis no es comparable a otros procedimientos quirúrgicos cardíacos ya que se asocia con una mortalidad hospitalaria mayor del 20%, la más alta de entre todas las cirugías valvulares. De Feo mostró que 2 de los 6 predictores independientes más significativos de mortalidad postoperatoria en operados de EI están relacionados con la microbiología y la infección y no estaban incluidos en los scores pronósticos más utilizados (213). Se identifican como factores predictores independientes de mortalidad postoperatoria precoz factores específicos de la EI (infección no controlada es decir los hemocultivos persistentemente positivos, abscesos) y genéricos (la edad, la insuficiencia renal, la IC clase IV NYHA, la situación hemodinámica preoperatoria) (213).

La AATS desarrolló una escala específica a partir de la revisión de 19.543 cirugías de endocarditis. Crearon un sistema simple de puntuación de riesgo (215). Encontraron una mortalidad del 8,2% y complicaciones en el 53% de los casos. Los factores preoperatorios asociados a mortalidad fueron cirugía emergente, shock cardiogénico, hemodiálisis preoperatoria, insuficiencia renal, soporte inotrópico o balón de contra pulsión preoperatorio, endocarditis activa, afectación valvular múltiple, cirugía cardiaca previa, DM insulina dependiente. Todos ellos fueron predictores independientes de mortalidad operatoria.

La insuficiencia renal es un predictor independiente asociado a mortalidad. Los pacientes llegan a la cirugía con mayor deterioro hemodinámico que puede condicionar hipoperfusión renal y/o con un tratamiento más intensivo que puede incluir fármacos nefrotóxicos. La insuficiencia renal puede representar no sólo un factor predisponente para complicaciones postoperatorias sino también un marcador del estado de alto riesgo de la EI.

La persistencia de hemocultivos positivos también se ha identificado como un predictor de mortalidad postquirúrgica. Se ha asociado con cultivo valvular positivo, etiología estafilocócica, cirugía emergente, vegetaciones grandes y signos persistentes de infección en el periodo postoperatorio. Estos hallazgos pueden traducir altas cargas bacterianas locales, diseminación hematógena tras la cirugía y/o complicaciones infecciosas a distancia no controladas.

Otro factor cuya implicación y relación con riesgo de mortalidad después de la cirugía es controvertida son las complicaciones perivalvulares. Estas complicaciones y su extensión pueden ser representativas de microorganismos más virulentos y son predictores de cirugía más compleja con procedimientos quirúrgicos extensos y prolongados que estarían relacionados con una mayor mortalidad.

1.11.2. Cirugía precoz y momento de la cirugía

La definición de cirugía precoz es variable, se considera la cirugía durante el ingreso o bien en los primeros 30 días después del diagnóstico de EI. El momento óptimo de la cirugía no está claro. Existe el dilema de si debe operarse precozmente para reducir riesgo de embolismo y deterioro de la función cardiaca, o debe realizarse una vez que esté controlada de forma efectiva la infección para reducir el riesgo y complicaciones postquirúrgicas.

Históricamente, el dogma era evitar la cirugía durante la fase activa de la infección porque los tejidos están inflamados e infectados, lo que dificultaba la cirugía y se asociaba a una alta

mortalidad postoperatoria y un alto riesgo de disfunción valvular. Esto ha cambiado en las últimas décadas posiblemente debido a la mejoría en las técnicas quirúrgicas. En una revisión sistemática en la que se incluyeron 15 estudios, la tasa de cirugía precoz aumentó un 7% por década entre 1969 y 2000 (11).

Sin embargo, todavía hay controversia sobre si la cirugía durante la fase activa de la EI tiene un impacto positivo en el pronóstico. La tasa de cirugía en esta fase oscila entre 28.9% a 41.7% en EVP y 20.8% a 49.3% en EVN (216). Estudios observacionales sugieren que la cirugía es beneficiosa en términos de supervivencia, sin embargo, no se puede concluir que deba realizarse en todos los pacientes (217).

Hasta 2007, ninguno de los estudios publicados ajustó el sesgo de supervivencia, que ocurre porque los pacientes que viven más tiempo tienen más probabilidades de someterse a una cirugía que los que mueren antes de tiempo. Una correlación entre una mayor supervivencia y la cirugía puede interpretarse erróneamente como evidencia de que el tratamiento quirúrgico mejora la supervivencia. A partir de esta fecha se realizaron estudios observacionales que ajustaron por este sesgo de selección y sesgo de supervivencia. Algunos estudios mostraron una asociación entre cirugía precoz y menor mortalidad en algunos subgrupos específicos de pacientes, como los que presentan insuficiencia cardíaca, complicaciones paravalvulares o grandes vegetaciones (218, 219, 222), otros no han logrado confirmar una mayor supervivencia global en los pacientes sometidos a cirugía precoz (220). Se han realizado metaanálisis que encuentra que la cirugía precoz se asocia con menor mortalidad tanto hospitalaria como a largo plazo frente a la cirugía retardada (221,223). Aunque se han encontrado beneficios a corto y largo plazo con la cirugía precoz esto no significa que sea beneficiosa para todos los pacientes y que deba realizarse en todos los casos. La cirugía debe ceñirse a las recomendaciones de los documentos de consenso.

En cuanto a la diferencia entre EVN y EVP en relación con la cirugía, en la EVP se asocia con una mayor mortalidad que oscila entre 20-40%. Las indicaciones de cirugía no difieren entre ambas. La cirugía precoz en EVP no parece proporcionar beneficio sobre la supervivencia a corto plazo, aunque sí parece aportar beneficio en la mortalidad a largo plazo. Una de las explicaciones que se aduce es que los pacientes con EVP son mayores, con mayor comorbilidad, con complicaciones para valvulares, y por microorganismos con mayor resistencia relacionada con la atención sanitaria.

1.11.3. Indicaciones de cirugía

Las indicaciones para la cirugía no han cambiado significativamente con el tiempo (6,138). Los modelos de estratificación de riesgo están ahí para predecir los riesgos de morbilidad y mortalidad en pacientes con EI después de la cirugía valvular y para ayudar en la toma de decisiones y el asesoramiento del paciente.

Un punto controvertido es la cirugía valvular en pacientes con accidente cerebrovascular. El momento de la cirugía valvular en pacientes con ictus sigue siendo incierto. El ictus es un factor de riesgo independiente de mortalidad postoperatoria en pacientes con EI. Después de un accidente cerebrovascular, puede ocurrir un empeoramiento neurológico en relación con la cirugía cardíaca, bien debido a la transformación hemorrágica con la anticoagulación durante la circulación extracorpórea o por empeoramiento de la isquemia debida a hipotensión durante la cirugía cardíaca. El riesgo de deterioro depende de factores como el tamaño del infarto, si es isquémico o hemorrágico, y el momento de la cirugía.

Un dilema es si la cirugía se puede realizar de manera segura dentro de los 7 días posteriores a un ictus o si es mejor posponer la cirugía. En el estudio de Eishi observa un descenso significativo de la mortalidad y progresivo a partir de la primera semana tras el evento cerebral. Concluyen que la cirugía cardíaca se puede realizar con seguridad 4 semanas después del infarto cerebral (224). Después de un accidente cerebrovascular hemorrágico, el riesgo de empeoramiento por la cirugía es muy elevado en el primer mes. En un estudio multicéntrico en pacientes con ictus hemorrágico, la mortalidad fue mayor cuando la cirugía se realizó dentro de las 4 semanas posteriores al evento hemorrágico (75% versus 40% en pacientes posteriores) (225).

Las recomendaciones de las guías en este ámbito son que se puede considerar la cirugía valvular precoz en pacientes con EI con accidente cerebrovascular o embolia cerebral subclínica y vegetación residual si se ha excluido una hemorragia intracraneal mediante estudios de imagen y el daño neurológico no es grave (es decir, coma). En pacientes con ictus isquémico mayor o hemorragia intracraneal, es razonable retrasar la cirugía valvular al menos 4 semanas.

Cirugía valvular precoz en EVN izquierda	Cirugía Valvular Precoz en EVP
La cirugía precoz (durante la hospitalización inicial y antes de completar un ciclo completo de antibióticos) está indicada en pacientes con EI que presentan disfunción valvular que produce síntomas o signos de insuficiencia cardíaca.	La cirugía precoz está indicada en pacientes con síntomas o signos de insuficiencia cardíaca como resultado de dehiscencia de la válvula, fístula intracardiaca o disfunción valvular grave de la prótesis.

La cirugía precoz debe considerarse particularmente en pacientes con EI causada por hongos u organismos altamente resistentes (p. ej., enterococos resistentes a la vancomicina, bacilos gramnegativos multirresistentes).	La cirugía precoz debe realizarse en pacientes que tienen bacteriemia persistente a pesar de la terapia antibiótica adecuada durante 5 a 7 días en quienes se han excluido otros sitios de infección.
La cirugía precoz está indicada en pacientes con EI complicada por bloqueo cardíaco, absceso anular o aórtico o lesiones penetrantes destructivas.	La cirugía precoz está indicada cuando se complica la EI con bloqueo cardíaco, absceso anular o aórtico, o lesiones penetrantes destructivas.
La cirugía precoz está indicada si hay evidencia de infección persistente (manifestada por bacteriemia persistente o fiebre que dura > 5 a 7 días y siempre que se hayan excluido otros sitios de infección y fiebre) después del inicio de la terapia antimicrobiana apropiada.	La cirugía precoz está indicada en pacientes con EVP causada por hongos u organismos altamente resistentes.
La cirugía precoz es razonable en pacientes que presentan émbolos recurrentes y vegetaciones persistentes o en aumento a pesar de la terapia antibiótica adecuada.	La cirugía precoz es razonable para pacientes con EVP que tienen émbolos recurrentes a pesar del tratamiento antibiótico adecuado.
La cirugía precoz es razonable en pacientes con insuficiencia valvular severa y vegetaciones móviles >10 mm.	La cirugía precoz es razonable para pacientes con EVP recurrente.
La cirugía precoz se puede considerar en pacientes con vegetaciones móviles > 10 mm, particularmente cuando involucran la valva anterior de la válvula mitral y se asocian con otras indicaciones relativas para la cirugía.	Se puede considerar la cirugía temprana en pacientes con vegetaciones móviles >10 mm.

Tabla 7: Indicaciones de cirugía en EVN y EVP.

Elaboración propia (138).

1.12. ENDOCARDITIS EN EL ANCIANO

1.12.1. Introducción

Los estudios muestran que el aumento en la incidencia de la EI que se ha observado en los últimos años ocurre principalmente en la población anciana (226,229). Aunque se considera una enfermedad poco frecuente, su incidencia es especialmente alta en pacientes mayores de 70 años (228). La EI en ancianos cada vez representa un porcentaje mayor dentro de las endocarditis (232,253). En un estudio observacional francés realizado en 2008, los pacientes de 70 años o más representaron el 38,7% de los casos de EI (9). Y cabe esperar que siga creciendo, sobre todo en este subgrupo debido al aumento de la esperanza de vida junto con la mejora de la atención sanitaria.

Una dificultad para el estudio de las características de la EI en el anciano es que la vejez es una entidad mal definida y el término “anciano” no se aplica por igual en los estudios. En las guías internacionales se consideran ancianos a los pacientes mayores de sesenta años (6), en algunos trabajos a partir de los 70. Hay estudios que utilizan el término “muy anciano” para referirse a pacientes mayores de ochenta años, otros los denominan “octogenarios”. Por otro lado, el

envejecimiento no es un proceso uniforme, e incluye muchos perfiles de pacientes incluso dentro del mismo grupo de edad, lo que dificulta los estudios dentro del concepto de anciano más allá de la edad.

La población mundial está envejeciendo a un ritmo acelerado. Para mediados de siglo, se estima una esperanza de vida de 81 años en países de ingresos bajos/medios y 89 en los de ingresos altos, en donde las personas de 85 años o más son actualmente la parte de la población que crece más rápido. Además, el envejecimiento conlleva un deterioro del sistema inmunológico, un incremento de comorbilidades y deterioro funcional que implica un mayor contacto con el entorno sanitario y un aumento del número de procedimientos invasivos. Por otro lado, las valvulopatías cardíacas degenerativas aumentan con la edad y ahora se tratan mediante técnicas menos invasivas que entrañan un menor riesgo, consiguiendo una mayor supervivencia y llegando a un mayor número de pacientes. Todos estos factores implican un mayor riesgo de endocarditis en los pacientes ancianos.

La EI en el anciano además parece tener características diferenciales epidemiológicas y clínicas. Las series publicadas describen de forma consistente que los pacientes mayores con EI tienen mayor mortalidad, menos probabilidades de ser operados, más probabilidades de tener material protésico cardíaco y de infectarse con bacterias entéricas con origen en neoplasias colónicas o patología en el tracto urinario.

El diagnóstico de infección en los ancianos no siempre es sencillo. La presentación clínica puede ser inespecífica. Además, la anamnesis a menudo se complica por el deterioro cognitivo, el examen físico puede estar interferido por la falta de cooperación y la precisión de muchas pruebas diagnósticas es menor que en las poblaciones más jóvenes. Todo ello puede contribuir a un diagnóstico tardío o un infradiagnóstico de esta entidad en la población anciana.

1.12.2. Epidemiología de la EI en el anciano

1.12.2.1. Incidencia

En el estudio GBD 2019 el grupo de expertos en EI estudió la incidencia y su tendencia a largo plazo por grupo de edad en 204 países desde 1990 hasta 2019 (227). A nivel mundial, el número de casos incidentes de EI aumentó en un 128%, de 478.002 (95% UI 393.388–572.422) en 1990 a 1.090.527 (95% UI 913.497–1.296.291) en 2019. La tasa de

incidencia estandarizada por edad fue más alta en los grupos de mayor edad en las regiones con un índice sociodemográfico medio-alto/alto, las más envejecidas. Si bien se ha constatado un incremento global de la incidencia de endocarditis, el aumento relativo más alto se encuentra en la población anciana, en los de 65 años o más.

Este incremento de la incidencia en ancianos es progresivo como se constata en un estudio en una zona rural del norte del estado de Nueva York, observan un aumento significativo, sobre todo en hombres mayores de 65 años. (229)

Los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo de endocarditis 5 veces mayor que la población general (228).

En una revisión bibliográfica en la que se analiza los cambios epidemiológicos que ha experimentado la endocarditis a lo largo de cinco décadas, en la que se incluyen 160 estudios, se evidenció un incremento de la edad media en el momento del diagnóstico aumentando de 45,3 años en la década de 1980 a 57,2 en la década de 2000 (226). En estudios posteriores del siglo XXI se continúa observando este incremento progresivo en la edad media. En un estudio italiano multicéntrico entre 2007-2010, la edad media fue de 65,3 años (230), y en una cohorte danesa entre 2010-2017 la edad media fue ya de 71,9 años (231). Por tanto, este incremento de la edad media en la EI parece un fenómeno global y progresivo.

En estudios actuales de cohorte de EI los pacientes ancianos, entendiendo como tales los mayores de 65 años, representan un subgrupo cada vez más importante (230). En el estudio de Kiriya H et al, se aprecia el incremento de la proporción de endocarditis en muy ancianos a lo largo de 8 años (232).

La EI tiene predilección por los hombres, pero la proporción de mujeres aumenta progresivamente con la edad. El aumento de la susceptibilidad de las mujeres ancianas a la EI se asemeja a la tendencia epidemiológica similar observada en los países occidentales para otras enfermedades cardiovasculares.

1.12.2.2. Factores predisponentes cardiacos



Entre los factores que explican el aumento de la incidencia de EI en pacientes ancianos está la mayor comorbilidad (253), una alta prevalencia de enfermedad valvular degenerativa (233) y un mayor número de válvulas protésicas y dispositivos intracardiacos.

La enfermedad valvular degenerativa y la presencia de una válvula protésica se han identificado como factores de riesgo importantes que predisponen a las personas mayores a tener EI (234). Las enfermedades valvulares degenerativas moderadas o graves aumentan con la edad sin diferencias significativas entre sexos, como se puede apreciar en un estudio de prevalencia sueco (233).

La estenosis valvular aórtica es la patología valvular más frecuente en los países desarrollados y su prevalencia ha ido creciendo con el envejecimiento de la población y el aumento de la aterosclerosis. La insuficiencia aórtica se asocia con hipertensión diastólica, pero no sistólica, y también ha aumentado en el mundo desarrollado, todo ello explica la predominancia de la afectación de esta válvula (235).

Paralelamente a este incremento de la enfermedad valvular cardiaca se incrementan los procedimientos de reparación valvular, realizándose un número mayor de reemplazos de válvulas cardíacas tanto quirúrgicas como transcatheter. Cada año se realizan más de 180.000 cirugías de reemplazo de válvulas cardíacas en EE. UU. A partir de 2019, el reemplazo de válvula aórtica realizado por vía percutánea (TAVI) ya supera a los procedimientos de reemplazo quirúrgico. Este procedimiento menos invasivo permite el tratamiento de pacientes que previamente por edad o comorbilidad se desestimaban para cirugía cardiaca. Lo mismo ocurre con la reparaciónn transcatheter de la válvula mitral. Se prevé un crecimiento exponencial de ambos procedimientos. Lo que conlleva un mayor número de endocarditis y a su vez un nuevo subgrupo con características específicas, las EI sobre TAVI (236,237).

La AHA y la ACC considera la fragilidad y el alto riesgo quirúrgico factores para decidir TAVI frente a recambio valvular quirúrgico. Figura 15 (236).

En un metaanálisis que compara TAVI y reemplazo valvular quirúrgico no encuentra diferencias significativas en la tasa de EI, precoz y tardía (237). La incidencia promedio de EVP es de 1.1% a 3.4% en el primer año después de la cirugía y 1% anual a partir de entonces.

1.12.2.3. Factores predisponentes no cardiacos

1.12.2.3.1. Edad y comorbilidad

Múltiples estudios que analizan las características de la endocarditis en ancianos encuentran una alta tasa de comorbilidad, tienen más cáncer, diabetes, enfermedad renal crónica, cardiopatía crónica y un mayor índice de Charlson en comparación con los pacientes más jóvenes (238-240).

Durante-Mangoni encuentra que la neoplasia intestinal y las enfermedades del tracto genitourinario (prostáticas o vesicales) son factores de riesgo importante para EI en pacientes de edad avanzada (240).

La asociación de neoplasia intestinal con endocarditis requiere una mención especial por su relevancia en la población de edad avanzada. Se ha encontrado una elevada incidencia de endocarditis relacionada con el diagnóstico de CCR (241). Entre los pacientes con neoplasia intestinal, *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus* parece estar asociado con un mayor riesgo de endocarditis infecciosa, un metanálisis encontró una fuerte asociación (odds ratio 14,5, IC95% 5,7-37,6) (247). Esta asociación entre cáncer colorrectal y endocarditis se propuso hace décadas (245) y está respaldada por varios estudios (243-246). La comunidad bacteriana más densa y compleja se encuentra en el intestino grueso. Esta población es bastante estable en intestinos sanos, pero la enfermedad intestinal distorsiona el equilibrio ecológico e induce disbiosis. Los cambios metabólicos y epiteliales que ocurren con el cáncer colorrectal brindan una ventaja a un subconjunto de bacterias intestinales que junto con los distintos factores de virulencia de esas bacterias permitiría establecer una infección invasiva en individuos susceptibles (242). *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus* es uno de los pocos patógenos que se ha relacionado clínicamente con enfermedades malignas del colon y su capacidad para producir infección invasiva depende de esas anomalías colónicas preexistentes, como describe Boleij (242).

Una revisión sistemática (243) de estudios publicados entre 1970 y 2010 muestra que el 65% de los pacientes con bacteriemias por *S. gallolyticus gallolyticus*, tenían endocarditis y neoplasia colorrectal concomitante (englobando adenomas con capacidad de degeneración maligna y carcinomas). Las tasas de neoplasia notificadas para pacientes infectados con *S. gallolyticus gallolyticus* son un 25% superior a las notificadas en la población general de entre 60 y 70 años. Los expertos destacan que la presencia de adenomas y carcinomas tiene una dependencia de la edad similar a la de la endocarditis infecciosa estreptocócica y enterocócica. Esta similitud lleva a pensar que las neoplasias colorrectales son un sitio de colonización por *S. gallolyticus gallolyticus*, lo que implica que una infección por *S. gallolyticus gallolyticus* es un

signo de enfermedad maligna oculta subyacente. Es por ello que las infecciones por *S. gallolyticus gallolyticus* constituyen una oportunidad para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal (252). Además, no solo se ha asociado con CCR durante el episodio de endocarditis sino también en los años posteriores al episodio por lo que en estos pacientes se ha de hacer colonoscopia durante y posteriormente al episodio (250,252).

También se ha encontrado cierta asociación entre endocarditis por *Enterococcus faecalis* y CCR (85,248,249). La endocarditis por *Enterococcus faecalis* afecta a pacientes mayores con comorbilidades, una población con mayor incidencia de enfermedad colorrectal. En un estudio retrospectivo de Pericàs mostró que los pacientes con endocarditis enterocócica de origen desconocido tenían una mayor prevalencia de lesiones colorrectales (50,8 %) que aquellos con un origen conocido (16,7 %) (85); sin embargo, en ese estudio no se realizó sistemáticamente una colonoscopia en todos los pacientes. En la misma línea Escolà-Vergé en un estudio retrospectivo encuentra que en pacientes con endocarditis enterocócica es frecuente encontrar lesiones intestinales incluso en aquellos con una puerta de entrada conocida (86) hallazgos que se repite en el estudio de Pericàs de la cohorte GAMES (251). En ambos trabajos se concluyen que debería realizarse una colonoscopia a todos los pacientes con endocarditis enterocócica, independientemente de la supuesta puerta de entrada.

El diagnóstico concomitante de EI en pacientes con diagnóstico de CCR se asocia con un peor pronóstico (247).

Las comorbilidades además de desempeñar un papel patogénico también influyen en el tratamiento y en los resultados. Varios estudios han demostrado que los ancianos tienen una mortalidad intrahospitalaria similar a los más jóvenes, sin embargo, la mortalidad al año es más alta. La comorbilidad es el principal factor responsable de un uso restrictivo de la cirugía.

1.12.3. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa en el anciano

Las características clínicas de la EI muestran una relación dinámica con la edad (257). La clínica inespecífica en los grupos de edad más avanzada se repite en diferentes estudios (256). Los pacientes ancianos, especialmente los octogenarios tienen un curso clínico más insidioso e indolente, con menos fiebre, menos soplo cardíaco, menos eventos embólicos y menos esplenomegalia y cuando hay insuficiencia cardíaca, esta fue menos grave (253,254).

También se encuentran con menos frecuencia fenómenos vasculares e inmunológicos, como eventos embólicos, esplenomegalia, nódulos de Osler, manchas de Roth, lesiones de Janeway y hemorragias conjuntivales (255).

La incidencia global de eventos embólicos vasculares en el estudio de Magnoni fue del 18,9%, con una menor incidencia en pacientes de edad avanzada (14,7% frente a 21,4% en pacientes más jóvenes; $p < 0,001$) (240). También mostraron tasas significativamente más bajas de complicaciones, como infartos pulmonares sépticos, hemorragias intracraneales y aneurismas micóticos. Los factores que pueden explicar este fenómeno pueden ser múltiples y van desde un uso más generalizado de fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes, a una respuesta inflamatoria de fase aguda más atenuada en relación con la inmunosenescencia hasta la función hemostática deteriorada. Estos hechos pueden contribuir a una disminución en la formación de vegetaciones y además que sean de menor tamaño en los grupos de mayor edad (228). Además, se ha asociado a menor riesgo de eventos embólicos la infección estreptocócica (excepto *S.bovis*), más frecuentes en ancianos y con mayor riesgo *S.aureus* que predomina en los jóvenes (109).

También la insuficiencia cardíaca en los muy ancianos es menos común y cuando ocurre tiende a ser menos severa. Lopez Wolfe (254) han observado esta tendencia. Este hallazgo puede explicarse por la menor virulencia de los microorganismos predominantes en este grupo de edad como los estreptococos o enterococos.

La asociación entre endocarditis, complicaciones osteoarticulares y la edad se encuentra fundamentalmente con la espondilitis (122). Parece que la prevalencia de endocarditis y espondilodiscitis aumenta con la edad. En la serie de Olivier (256) la espondilitis ocurrió en el 10,1% de los casos de endocarditis (habitualmente oscila entre el 3,7-15%); y encuentra una fuerte asociación con la edad, el 23,5% de los pacientes mayores de 80 años presentaron una espondilitis frente al 5,2% de los menores de 65 años. Se identificó enterococo en la mitad de los casos. Este microorganismo no se suele observar en las espondilitis aisladas, pero parece tener un papel relevante cuando se asocia a EI.

Una mayor frecuencia de puerta de entrada digestivas y urinarias en pacientes ancianos frente a la dental y cutánea en pacientes más jóvenes tiene repercusión en el perfil microbiológico. Los ancianos con EI muestran una mayor prevalencia de *Enterococcus spp* y *S bovis* y menor tasa de infección por *Staphylococcus aureus* y *Streptococos del grupo viridans* (240). Este particular perfil microbiológico se repite en diferentes estudios que analizan la EI en ancianos (254, 256,302, 309).

Uno de los cambios microbiológicos más relevantes en relación con los ancianos es el incremento de *Enterococcus sp* como agente causal de endocarditis. En el estudio de Mangoni (240), los enterococos y *S bovis* fueron 2 a 3 veces más prevalentes en los ancianos, mientras que los estreptococos del grupo viridans fueron menos frecuentes. En el estudio EURO-ENDO de 2019 (70) se constata una alta frecuencia de enterococos respecto al estudio prospectivo de cohorte colaborativo internacional sobre endocarditis de 2009 (83) y precisamente este incremento se pone en relación con el aumento de la edad. Olmos (17) también han descrito una mayor proporción de EI por *Enterococcus*, observando este aumento sobre todo en pacientes diabéticos, independientemente de su edad. Dado que hasta una cuarta parte de los pacientes octogenarios padecen diabetes, esto podría estar influyendo en la mayor proporción de enterococos en este grupo de edad. La mayor incidencia de lesiones colónicas en ancianos sería responsable de una mayor frecuencia de EI causada por enterococos y *Streptococcus gallolyticus gallolyticus* en este grupo (85,248,249,253).

Otro de los microorganismos que aumenta con la edad son los *S CoN*. Son causa frecuente de endocarditis sobre válvula protésica y dispositivos intracardíacos, más frecuentes en los pacientes ancianos.

S. aureus disminuye con la edad sin embargo los aislamientos de SAMR son más prevalentes en pacientes de edad avanzada, este hecho se pone en relación con una mayor adquisición nosocomial en este grupo.

En la tabla 9 se resumen las etiologías de diferentes series de EI en ancianos

	Durante Mangoni (2008) (240) n=2759 >70 n 773 <70 n 1985	López Wolf (2011) (254) n= 618 >80 65-80 <65	Bassetti (2014) (n=436) >75 137 65-74 145 <65 154	Olivier (2017) (256) n=454 >80 51 65-80 173 <65 230	Armañanzas (2019) (302) n=3120 >80 502 65-80 1291 <65 1327	Scheggi (2023) (309) n=551 ≥80 97 <80 454
S aureus	>70 28,3% <70 33,2%	>80 1,8% 65-80 15,4% <65 29,7%	>75 19,7% 65-74 14,5% <65 18,8%	>80 11,8% 65-80 12,7% <65 20,4%	>80 19,9% 65-80 21,4% <65 24,0%	≥80 12,3% <80 20,2%
SCN	>70 14% <70 9,1%	>80 20,6% 65-80 23,5% <65 12,9%	>75 13,1% 65-74 11,0% <65 9,7%	>80 5,9% 65-80 9,3% <65 7,4%	>80 14,3% 65-80 21,1% <65 15,2%	≥80 17,5% <80 12,5%
Streptococcus viridans	>70 14,2% <70 18,6%	>80 11,8% 65-80 11,1% <65 14,0%	>75 7,3% 65-74 15,2% <65 14,9%	>80 15,7% 65-80 17,9% <65 16,9%	>80 9,7% 65-80 8,1% <65 12,4%	≥80 21,6% <80 24,4%
Streptococcus bovis	>70 8,3% <70 4,4%	>80 11,8% 65-80 4,7% <65 1,7%	>75 11,2% 65-74 12,4% <65 9,7%	>80 17,7% 65-80 16,2% <65 11,3%	>80 8,6% 65-80 6,9% <65 6,0%	≥80 7,2% <80 7,4%
Enterococcus	>70 16,5% <70 6,3%	>80 5,9% 65-80 11,5% <65 4,3%	>75 27% 65-74 11,7% <65 11,7%	>80 21,6% 65-80 15,6% <65 10,0%	>80 19,1% 65-80 15,8% <65 9,8%	≥80 29,8% <80 15,4%

Tabla 8. Etiología microbiológica en ancianos. Elaboración propia

Otro grupo etiológico que ha experimentado cambios en los últimos años y que afecta a la población anciana, son los bacilos gramnegativos (BGN) no HACEK que han superado a los HACEK. Calderón Parra (100) analiza los casos de EI por BGN no HACEK y encuentran que afecta a pacientes de edad avanzada, con alta comorbilidad y son con más frecuencia de adquisición nosocomial. Realizan una comparación entre las endocarditis por enterobacteriales y BGN no fermentadores, y encuentran que las primeras tienen mayor relación con foco urinario y adquisición comunitaria y las segundas con catéteres vasculares y adquisición nosocomial.

Las endocarditis con cultivos negativos tienden a ser más frecuentes en ancianos (260)

1.12.5. Diagnóstico por imagen de la EI en el anciano

Las recomendaciones sobre el uso de la ecocardiografía en el diagnóstico de la endocarditis en el anciano no difieren de las recomendaciones en los jóvenes. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de la ecocardiografía se reduce en los ancianos (261, 262)

En los mayores hay algunas características particulares que competen al estudio ecocardiográfico. El rendimiento de la ETT es menor, pero también el de la ETE. López Wolf (254) analiza una cohorte de 582 pacientes comparando los hallazgos clínicos y ecocardiográficos en tres grupos de edad: <65, 65-79 y \geq 80 años y encuentran un mayor rendimiento del ETE frente al ETT en todos los grupos de edad. En los octogenarios se detectaron menos vegetaciones, hallazgo que se repite en otros estudios. Esto en parte se puede explicar por una peor ventana acústica, así como por los cambios degenerativos de las válvulas como fibrosis, calcificación que pueden estar muy extendida dificultando la identificación de vegetaciones y/o cambios perivalvulares tanto en la ETT como en la ETE.

La combinación de ETT, ETE y TC aumenta la sensibilidad para la detección de complicaciones valvulares y perivalvulares en la EI, por lo que puede ser útil en pacientes ancianos en los que al ecocardiografía tiene menor sensibilidad. El inconveniente es que en este grupo de edad la función renal suele estar alterada, y el uso de contrastes puede contribuir a una mayor nefrotoxicidad.

En el grupo de los muy ancianos o anciano con deterioro de función renal se ha de priorizar el uso de otros estudios alternativos a los estudios que usan contrastes yodados, como ecografía abdominal o RMN cerebral o vertebral.

1.12.6. Particularidades del tratamiento antimicrobiano en el anciano.

El envejecimiento se asocia con diversos cambios fisiológicos que se corresponden con el envejecimiento de cada órgano lo que produce modificaciones en la farmacocinética de los antibióticos. El aumento de masa grasa modifica el volumen de distribución de los antibióticos según sus propiedades lipofílicas o hidrofílicas. El nivel de albúmina puede afectar el transporte de fármacos altamente ligados a proteínas y, por tanto, a la fracción libre de fármacos. Una menor función renal reduce la depuración renal del fármaco. En la población de edad avanzada los niveles normales de creatinina sérica pueden resultar engañosos porque la creatinina es un

producto del metabolismo muscular y en los ancianos hay sarcopenia. Todos estos aspectos hacen que el uso de antimicrobianos en personas mayores sea más complejo dado que puede comprometer la eficacia y aumentar la toxicidad.

Cuando se usan medicamentos con un rango terapéutico estrecho, se deben monitorizar para ajustar la dosificación y conseguir una exposición antimicrobiana con alta probabilidad de letalidad de los microorganismos, baja toxicidad y bajo riesgo de desarrollo de resistencia. Una eliminación reducida del fármaco, junto con la alteración de los volúmenes de distribución y la polifarmacia alteran la exposición al fármaco y aumentarán el riesgo de efectos adversos.

Los pacientes de edad avanzada tienen más riesgo de desarrollar daño renal agudo por fármacos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos o la vancomicina (263). Los cambios fisiológicos que ocurren en el envejecimiento también pueden modificar la farmacocinética de los betalactámicos y ocasionar sobredosificación, que puede producir neurotoxicidad, que en pacientes con trastornos cognitivos puede contribuir al desarrollo de cuadros confusionales y encefalopatía (263). Pero también hay que tener presente que ser excesivamente precavidos puede llevar a una infradosificación lo que puede derivar en una menor eficacia.

Los betalactámicos por su actividad bactericida y perfil de seguridad, son los antibióticos de elección para el tratamiento de la EI. Dado que son fármacos tiempo dependientes su optimización pasa por el uso de dosis altas e intervalos posológicos que permitan lograr una concentración sérica estable por encima de la concentración inhibitoria mínima (MIC) durante 24 horas (265, 266) lo que se consigue con la infusión extendida o continua. La monitorización de las dosis contribuye a reducir toxicidades.

En el caso de infecciones por *Staphylococcus* spp resistentes a meticilina o *Enterococcus* spp R a ampicilina o en pacientes alérgicos a los β -lactámicos, la vancomicina se considera el fármaco de elección. Su monitorización, la administración en infusión continua, puede ser eficaz y menos tóxica (267). Sin embargo, en los ancianos con comorbilidad se deberían de considerar otras opciones como daptomicina, bien tolerado en los ancianos (268,269). Se podría considerar como el fármaco de elección en lugar de vancomicina en pacientes con insuficiencia renal o riesgo alto de insuficiencia renal, especialmente en endocarditis sobre DEIC por su mayor actividad contra el biofilm bacteriano (6,138,140).

La rifampicina en combinación con betalactámicos o vancomicina es la pauta recomendada en casos de endocarditis estafilocócica protésica o de dispositivo electrónico intracardiaco (6,


138,140) por su gran actividad frente bacterias en fase estacionaria y bacterias intracelulares en el biofilm. Su inconveniente es que tiene múltiples interacciones farmacológicas lo que dificulta su uso en pacientes con polifarmacia, situación frecuente en pacientes muy ancianos e incluso con otros antibióticos como el linezolid (270).

El uso de aminoglucósidos está cuestionado, especialmente en pacientes de edad avanzada dado su mayor nefrotoxicidad. En el metanálisis de Paul M, el tratamiento combinado de aminoglucósidos con betalactámico en comparación con la monoterapia con betalactámicos no muestra ningún beneficio, mientras que aumentan los efectos adversos sobre todo por deterioro de la función renal. La nefrotoxicidad aumenta con el uso de aminoglucosidos más de 3 días en pacientes > 75 años (264). Sin embargo, el efecto sinérgico de los aminoglucósidos con los β -lactámicos continúa siendo relevante incluido ancianos en determinados casos de EI, como endocarditis por estreptococos con sensibilidad disminuida a betalactamicos. La administración de aminoglucosido se puede optimizar con la administración en una sola dosis diaria y monitorizando la dosis para alcanzar niveles terapéuticos y evitar la sobredosis o la infradosis y prevenir la toxicidad (264, 273,274,275).

En el caso de endocarditis enterocócica, actualmente la pauta preferente es la combinación de ampicilina con ceftriaxona frente a la combinación de ampicilina con aminoglucosido. Esta combinación demostró ser eficaz y segura en estudios que además incluyen principalmente a pacientes ancianos (198,199).

El tratamiento antibiótico oral (buena biodisponibilidad oral como las quinolonas o rifampicina, linezolid) y la antibioterapia parenteral ambulatoria permite el alta precoz. Los estudios muestran que son una opción segura (271, 272, 276,277,278,279). Ambas alternativas son válidas y especialmente beneficiosas en los ancianos frágiles y con deterioro cognitivo por el efecto deletéreo sobre la situación funcional y cognitiva que conlleva el ingreso hospitalario.

En las guías no hay recomendaciones específicas para el tratamiento antibiótico en ancianos, hay expertos que han elaborado una serie de sugerencias para optimizar su tratamiento adaptadas a las recomendaciones de las guías de la ESC 2015, que se exponen en la tabla 9.

	GUIAS	Sugerencia en ancianos
---	--------------	-------------------------------

Aminoglucósido	Combinado con penicilina, ceftriaxona o vancomicina en endocarditis estreptocócica	Considerar regímenes libres de aminoglucósidos para evitar la toxicidad renal
Vancomicina	Terapia de primera línea en pacientes alérgicos a betalactámicos o en caso de SAMR	Considerar daptomicina para evitar toxicidad renal
Monitorización de fármacos	Sólo vancomicina y aminoglucósidos	Considerar también para todos los betalactámicos para evitar efectos adversos de sobredosis (toxicidad neurológica) o infra dosificación (ineficacia)
Terapia intravenosa	Durante toda la antibioterapia en la mayoría de los casos	Considerar la vía oral o subcutánea para la terapia con antibióticos si la infección está bajo control, en caso de acceso venoso deficiente y/o agitación
Terapia parenteral ambulatoria	Solo en pacientes fiables y cumplidores que viven cerca del hospital	Considerar en pacientes para quienes la estancia en el hospital es más perjudicial en cuanto a deterioro cognitivo uy funcional

Tabla 9. Manejo de la EI en el anciano.

Elaboración propia (281).

1.12.7. Tratamiento quirúrgico en la EI en el anciano

El tratamiento quirúrgico de la EI sigue siendo controvertido y este debate todavía genera más controversia en los pacientes ancianos debido a un riesgo quirúrgico más alto relacionado con la edad. Las indicaciones quirúrgicas basadas en complicaciones cardíacas e infecciosas están bien establecidas y no han cambiado de forma significativa en las últimas guías (6, 138) y no difieren con la edad. Por otro lado, no hay score quirúrgico validado que estime el riesgo de muerte para EI y los scores que existen para otras patologías cardíacas no incluyen parámetros geriátricos para estimar el riesgo en la cirugía de los ancianos (210, 211,212). Las decisiones sobre la cirugía y su momento son a menudo un punto crítico.

La cirugía se ha relacionado con una menor mortalidad en EI (282), sin embargo, los pacientes mayores tienen menos probabilidades de ser operados (232,240,256,283,301,302) a pesar de que la tasa de supervivencia a un año en ancianos es más alta en los pacientes que son intervenidos (283).

Se ha observado una mayor mortalidad hospitalaria y mayor tasa de complicaciones en pacientes ancianos que se someten a cirugía por EI. Sin embargo, si estos pacientes sobreviven a la cirugía y al ingreso, la supervivencia a medio plazo se asemeja a la de la población más joven (284). Por tanto, se postula que el aumento observado en la mortalidad entre los pacientes ancianos con EI podría ser, al menos en parte, una consecuencia de operar menos a este grupo de pacientes.

Hay estudios que muestran que la cirugía precoz en los ancianos se asocia de forma independiente con una reducción de la mortalidad global tras el ajuste por otras variables asociadas a mortalidad (285,256). Por lo tanto, la cirugía precoz puede tener la capacidad de mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes. La clave está en realizar una selección adecuada. Una estrategia quirúrgica dirigida de acuerdo con el estado clínico, las comorbilidades y el riesgo operatorio del paciente podría mejorar el pronóstico.

En pacientes de edad muy avanzada, las decisiones sobre la cirugía y su momento son especialmente difíciles. Los pacientes tratados con cirugía suelen ser más jóvenes, con menos comorbilidades y mejor estado funcional y nutricional (281). Una de las herramientas habitualmente utilizadas para estimar el riesgo quirúrgico, el EuroSCORE, no predijo adecuadamente la mortalidad en pacientes agudos y las tasas de mortalidad observadas fueron más altas que las previstas, sobre todo en pacientes con riesgo más alto como los ancianos (301). El estudio de Afilalo (286) evaluó la inclusión de fragilidad y discapacidad en las escalas de riesgo de cirugíaa cardíaca para identificar pacientes ancianos con alto riesgo de morbimortalidad antes de la cirugía electiva, (aunque excluyeron a pacientes con EI). Demuestra que añadir la fragilidad (medida por la velocidad de la marcha de 5 m en 6 segundos) y la discapacidad (evaluada por déficit de 3 o más ítems en la escala de Nagi) mejora la discriminación del modelo en comparación al riesgo de mortalidad previsto en el score de The Society of Thoracic Surgeons 2008 .(211). Hasta que se desarrollen mejores scores de pronóstico para el tratamiento quirúrgico de la EI, que incluyan valoración de fragilidad y estado funcional, los "equipos de endocarditis" formados por cardiólogos, cirujanos cardíacos y especialistas en enfermedades infecciosas deben evaluar a cada paciente individualmente para decidir el mejor manejo.

1.12.8. Pronóstico de la endocarditis en el anciano

En la literatura hay resultados controvertidos sobre el pronóstico de la EI en pacientes ancianos.

Hay estudios que muestran un incremento de la mortalidad con la edad (240, 302). En el estudio de Durante-Mangoni (240) los ancianos mostraron una mayor tasa de muerte intrahospitalaria (24,9% vs 12,8%; $p < 0,001$) y la edad mayor de 65 años fue un predictor independiente de mortalidad independientemente de las comorbilidades. En la misma línea Armañanzas, en la cohorte multicéntrica GAMES encuentra una mortalidad hospitalaria de 20,3% en menores de 65 años, 30,1% entre 65-79 y 34,7% en mayores de 80; la mortalidad al año fue de 11,2%, 11,7% y 20,4% respectivamente, la edad, especialmente la edad superior a 80 años se asoció de forma independiente a la mortalidad. Por tanto, parece que la tasa de mortalidad aumenta de forma constante y progresiva en función de la edad. Sin embargo, otros trabajos como el de Remadi (285) no encuentra diferencias en la mortalidad hospitalaria entre jóvenes y ancianos.

Armañanzas encuentra que los factores asociados de forma independiente a mortalidad fueron un mayor grado de comorbilidad, la mayor edad, especialmente (mayores de 80 años) y la no realización de cirugía (302). Lu KJ encuentra también que el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad > 3 fue un fuerte predictor de mortalidad durante el seguimiento (303). Dentro de los parámetros de este índice la IC previa, la DM con complicaciones y la presencia de enfermedad metastásica tuvieron una fuerte asociación con la mortalidad. Los factores que en los diferentes estudios se asocian con una mayor mortalidad de forma constante e independiente son una mayor comorbilidad (DM o ERC), la fragilidad, la endocarditis de válvula protésica, la ICC, la embolia cerebral y una menor tasa de cirugía.

Durante-mangoni (240) evidencia que un menor porcentaje de pacientes de edad avanzada se sometieron a cirugía cardíaca (38,9 % vs 53,5 %; $p < 0,001$), hallazgo que se repite en otras series (61, 230) y consideran que la no realización de la cirugía podría influir en una mayor tasa de mortalidad en los pacientes de mayor edad.

La edad en si misma es un predictor de mortalidad en la cirugía cardíaca en general y siempre se incluye como variable independiente cuando se calcula el riesgo. Sin embargo, en el trabajo de Remadi el manejo quirúrgico precoz de los pacientes de edad avanzada con EI se asocia de forma independiente a una mejor supervivencia global (285). Explican estos resultados en parte por la selección adecuada de pacientes para cirugía de acuerdo con las indicaciones, en presencia de complicaciones como insuficiencia cardíaca, insuficiencia valvular grave,

complicaciones perivalvulares, infección no controlada y concluye que por tanto, la edad por sí sola no debería ser una contraindicación para la cirugía en EI.

Por otro lado, en los grupos de ancianos son más frecuentes las endocarditis de marcapasos. Esas endocarditis tienen un mejor pronóstico que la EI izquierda y por tanto en los grupos con mayor representación de este tipo de endocarditis puede reflejar una menor mortalidad.

1.12.9. Consideraciones sobre EI en ancianos

En una editorial realizada por Fabio Chirillo reflexiona sobre las posibles causas del manejo inadecuado de la endocarditis en el anciano y las opciones para su mejora (tabla 10) (304).

Problema	Causa	Posible solución
Prevención inadecuada	Enterococcus spp y Streptococcus gallolyticus como agentes causales más frecuentes	Asepsia estricta en la inserción y mantenimiento del catéter urinario Erradicación del estado de portador crónico de bacteriana urinaria en pacientes con condiciones cardíacas predisponentes. Bajo umbral de screening colonoscopia en pacientes con condiciones cardíacas predisponentes
Infradiagnóstico	Presentación clínica atípica (confusión, pérdida de peso, espondilitis, etc.)	Umbral más bajo para hemocultivos y ecocardiografía
Menor precisión diagnóstica de la ETT	Válvulas calcificadas, pequeñas vegetaciones, prótesis valvular o cardíaca, infección por dispositivo electrónico, obesidad, EPOC	Umbral más bajo para ecocardiografía transesofágica
Mayor riesgo embólico durante la terapia antimicrobiana	Concentración antimicrobiana inadecuada	Monitoreo de medicamentos terapéuticos, recomendado por un farmacólogo clínico
Aumento de los efectos adversos de los medicamentos	Alteración de la farmacodinámica/farmacocinética Polifarmacia	Monitorización terapéutica del fármaco, recomendación del farmacólogo clínico Conocimiento de posibles interacciones medicamentosas
Función renal reducida	Pérdida nefrónica relacionada con la edad Polifarmacia Pruebas diagnósticas con medio de contraste nefrotóxico Sobreestimación de la función renal con la ecuación de Cockcroft-Gault	Monitorización de fármacos Conocimiento de posibles interacciones medicamentosas. Modalidades alternativas de diagnóstico (ultrasonido) Ecuación MDRD
Los candidatos a cirugía a menudo se les niega la operación	Aumento de la mortalidad operatoria, morbilidad y estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos Score inadecuado para pacientes ancianos con EI	Evaluación multidisciplinaria preoperatoria (cardiólogo, cirujanos cardíacos, especialista en enfermedades infecciosas) Valoración geriátrica integral Creación e implementación de sistemas específicos de puntuación de riesgos
Aumento de la mortalidad a 1 año	Seguimiento inadecuado A los candidatos quirúrgicos a menudo se les niega la operación debido al mayor riesgo	Estricto seguimiento clínico, microbiológico y ecocardiográfico Aplicación de técnicas transcáteter, siempre que se haya erradicado la infección

Tabla 10. Causas del manejo inadecuado de la EI en el anciano.

Elaboración propia .

1.12.10. Endocarditis sobre TAVI

Dentro de las endocarditis en el anciano, un grupo específico y con una importancia creciente es la endocarditis sobre TAVI. La incidencia es similar a la de recambio valvular

aórtico quirúrgico en torno al 1%-3,4% personas-año (237, 313). Sin embargo, se asocia con una alta morbimortalidad.

El 70% de las EI sobre TAVI ocurren en el primer año, sobre todo en los primeros 6 meses. La edad media es elevada en torno a los 80 años.

Los factores de riesgo que influyen en la incidencia de EI tras TAVI dependen de la comorbilidad y de complicaciones que pueden ocurrir durante la implantación o el estado de disfunción residual tras el procedimiento. Se han relacionado directamente con mayor incidencia de endocarditis la DM y la insuficiencia aórtica residual. También se ha relacionado con mayor grado de insuficiencia valvular residual una severa calcificación de la válvula. Estos hallazgos son relevantes dado que en estos pacientes probablemente haya que ser más agresivos en la profilaxis antibiótica y extremar las medidas para reducir el riesgo de bacteriemia.

Hay resultados dispares de otros factores de riesgo periprocedimiento como es el tipo de prótesis, se ha publicado una mayor incidencia en prótesis autoexpansibles en algún estudio pequeño, pero en una serie larga multicéntrica no se encontró esta asociación. (TvAnder regueiroMD, Jama)

1.12.10.1 Características clínica, microbiológicas y de imagen

Los enterococos son la etiología predominante, representa entre un 25-30% de los casos (313, 314), sobre todo en endocarditis precoz, seguido de *Staphylococcus aureus* (16,1%) y SCoN (14,7%) (313). Uno de los posibles factores implicados en la predominancia de enterococo en la etiología es el acceso transfemoral. Este hecho resulta relevante porque en el tratamiento empírico en la endocarditis por TAVI debe incluirse siempre cobertura frente a enterococo.

La presentación clínica con frecuencia es atípica, lo que puede retrasar su diagnóstico. La fiebre es el síntoma más prevalente, aunque aparece con menor frecuencia que en otras endocarditis. Más del 50% de los pacientes presentan insuficiencia cardíaca (313).

Las vegetaciones son frecuentes y se han encontrado en una mayor proporción en aquellos pacientes en los que se ha implantado una válvula autoexpandible. Las complicaciones perivalvulares aparecen hasta en un 50% de los casos.

La proporción de embolismos es baja, 5,3% (313).

1.12.10.2. Pronóstico

La tasa de mortalidad al año está entre un 30-40% (237). A los dos años la mortalidad está en torno al 67%, mayor que la observada en la EI sobre válvula protésica (27%). Posiblemente la edad más avanzada, la mayor comorbilidad estén detrás de este hecho y que refleja el mal pronóstico de la EI sobre TAVI.

En pacientes con endocarditis sobre válvula protésicas las guías recomiendan cirugía en pacientes con disfunción valvular severa, insuficiencia cardíaca, abscesos cardíacos, bacteriemia persistente y microorganismos multirresistente. Hay series que comunican tasas de cirugía del 50% en EI sobre válvula protésica, sin embargo, la tasa de cirugía con explante valvular en EI sobre TAVI no alcanza el 10% a pesar de un alto porcentaje de pacientes con indicación quirúrgica. Este hecho se debe al alto riesgo quirúrgico de estos pacientes y a la complejidad del procedimiento para retirar el marco de stent adherido a la aorta.

2.JUSTIFICACIÓN

Es una realidad que la incidencia de la EI está aumentando y este incremento es especialmente relevante en la población mayor de 65 años (226,227) que presenta un riesgo 5 veces mayor de endocarditis que la población general (228).

Este incremento de la incidencia en ancianos junto con el envejecimiento de la población conlleva un aumento progresivo de los casos de endocarditis en este grupo. En la década de los 40 del pasado siglo la edad media de los pacientes era de 35 años, con solo un 10% de casos con mayores de 65 años. En series recientes occidentales la edad media supera los 65 años, con un porcentaje superior al 50% de pacientes mayores de 65 años (229). Las razones de este profundo y continuo cambio, que se refleja en el aumento de la edad media, son varias. Por un lado, la práctica desaparición de la fiebre reumática, que afectaba a personas jóvenes, y la mejoría en la cirugía cardíaca, que ha permitido una supervivencia prolongada en pacientes con cardiopatías congénitas o reumáticas. Por otro lado, el incremento de la esperanza de vida ha propiciado el incremento de valvulopatías degenerativas y paralelamente se ha producido un aumento de implantación de prótesis valvulares quirúrgicas o transcatóter. Además, los ancianos constituyen un grupo vulnerable para desarrollar EI; presentan mayor comorbilidad. También presentan frecuentemente patología gastrointestinal o urológica, que pueden facilitar a las bacterias una puerta de entrada para producir bacteriemia. Asimismo, la patología crónica incrementa el contacto con el ámbito sanitario, y conlleva más ingresos hospitalarios y más procedimientos invasivos, con el consiguiente aumento del riesgo de bacteriemia y por tanto de endocarditis.

En los últimos años se han publicado estudios en los que han relacionado la EI en ancianos con un cuadro clínico menos grave, más larvado y con diagnóstico más tardío, pero con más complicaciones, mayor mortalidad y desestimados para cirugía con mayor frecuencia.

Los estudios que incluyen población anciana, en su mayoría se han centrado en pacientes mayores de 65 años, pero incluyendo pocos pacientes del subgrupo de los muy ancianos, mayores de 80 años. Por otro lado, algunos aspectos de la epidemiología y las características clínico/pronósticas de la endocarditis pueden variar entre diferentes hospitales dependiendo de factores relacionados con el tipo de población atendida y el tipo de hospital. La mayoría de los estudios proceden de centros terciarios con cirugía cardíaca, que presentan un sesgo de selección y derivación. Los pacientes con avanzada edad y/o comorbilidad son desestimados para cirugía con mayor frecuencia no siendo transferidos a centros quirúrgicos, al contrario que

aquellos más jóvenes y con mejor estado de salud. Por ello estos estudios pueden no reflejar realmente sus características.

Estos hechos justifican estudios en esta cohorte específica de pacientes ancianos con endocarditis, en la que la presentación clínica, la evolución, la etiología, el abordaje terapéutico y el pronóstico pueden presentar características diferenciales. Además, consideramos muy relevante proporcionar datos de centros no quirúrgicos para comprender mejor la epidemiología, incidencia y el espectro clínico de la endocarditis.

Este estudio representa una larga serie histórica de EI en un único centro hospitalario de segundo nivel, que no dispone de cirugía cardíaca y que da cobertura sanitaria a un área caracterizada por una población envejecida. Esta serie se aproxima a un estudio de base poblacional, que elude el sesgo de selección característico de la EI y que nos permite aproximarnos a la evolución temporal de la incidencia real de endocarditis en una zona concreta del noroeste de España, así como determinar la tendencia de incidencia. Además, posibilita analizar las características reales epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, el tratamiento y pronóstico, así como evaluar el impacto de la edad avanzada en estas variables aportando una perspectiva integral de la EI en pacientes ancianos y muy ancianos.

3.OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio son los siguientes:

1. Caracterizar la EI en el anciano, definido como aquel paciente con ≥ 65 años, en el área sanitaria de Lugo mediante la descripción de las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y pronóstico.
2. Comparar las características de la EI en los ≥ 65 años con los < 65 años
3. Analizar si existen características diferenciales dentro de los ancianos, caracterizando la EI en octogenarios

4.PACIENTES Y METODO

4.1. Ámbito del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Área Sanitaria de Lugo. La provincia de Lugo está dividida en tres distritos sanitarios: el distrito sanitario de Lugo que ocupa la zona central de la provincia, el distrito sanitario da Mariña al norte de la provincia y el distrito sanitario de Monforte de Lemos al sur.

El Hospital Universitario de Lugo es un hospital de segundo nivel actualmente cuenta con 690 camas y unas 20.000 admisiones/año, que no dispone de cirugía cardíaca. Da cobertura al distrito sanitario de Lugo con 230.000 habitantes y es centro de referencia para los Hospitales Comarcales da Mariña y Monforte de Lemos, que remiten ocasionalmente algún caso de Endocarditis. Es un área de ámbito rural, en el noroeste de España, y caracterizada por un envejecimiento significativo de la población.

En el área existen otros dos hospitales, de gestión privada, que no atienden casos de endocarditis.

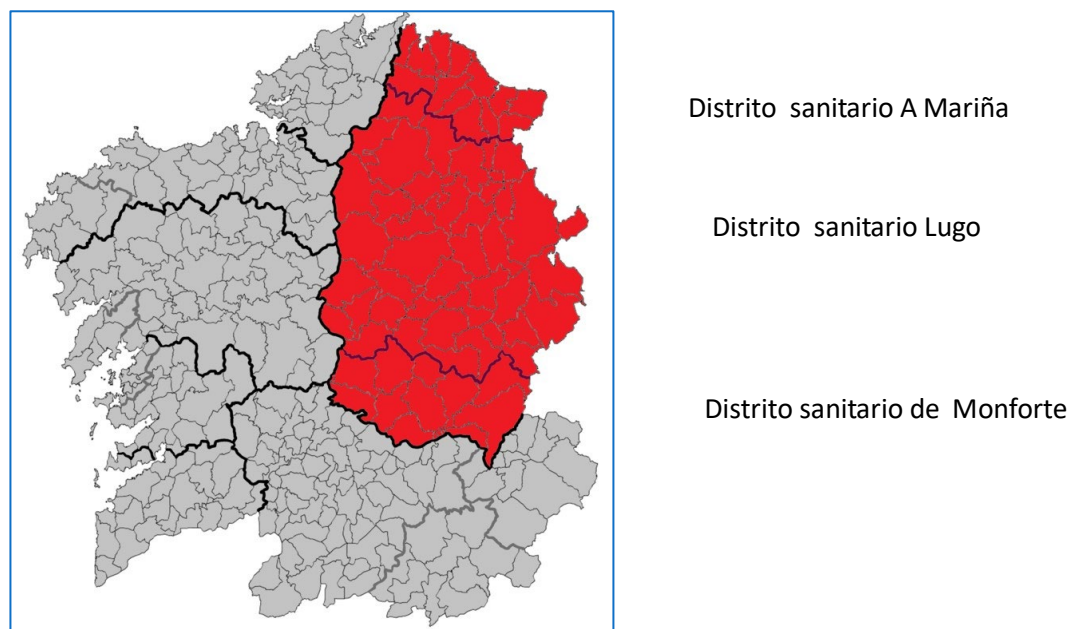


Figura 1. Distritos sanitarios provincia de Lugo

4.2. Población

La provincia de Lugo en el año 2002 comprendía una población de 357.303 habitantes. En el año 2022 esta había descendido a 323.984 habitantes. Presenta una pirámide poblacional regresiva típica de poblaciones envejecidas. (Fuente: Instituto Galego de Estadística, www.ige.eu).

La población mayor de 65 años constituye en 2022 el 19,2% de la población total. A lo largo de los últimos 20 años la provincia ha sufrido una pérdida de población global, pero ha experimentado un incremento en los grupos de mayor edad como se refleja en los gráficos siguientes.

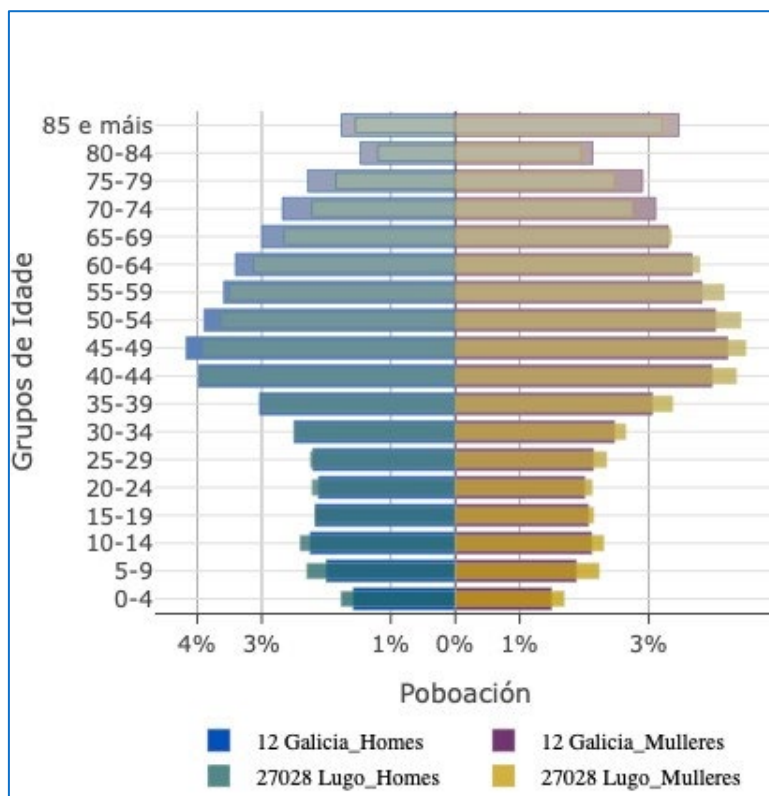


Figura 2. Pirámide poblacional de Galicia y la provincia de Lugo

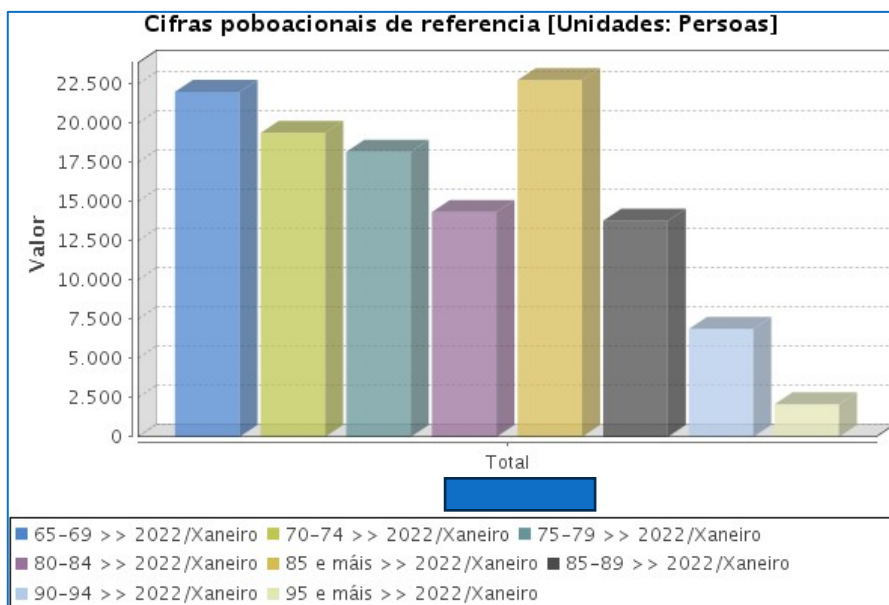
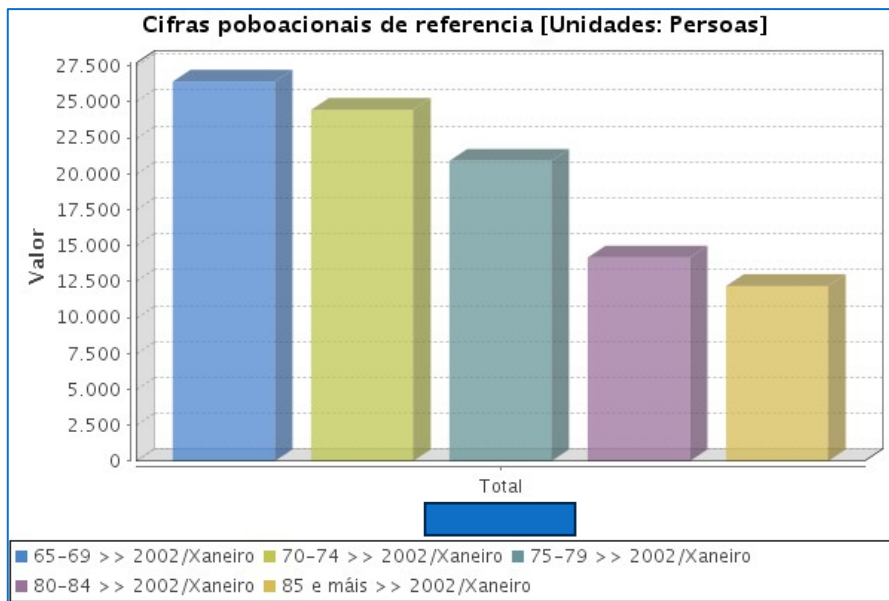


Figura 3. Distribución por grupos de edad población de Lugo

En la figura 3 se muestra la distribución por grupos de edad de la población de Lugo en el años 2002 y 2022 como ejemplo del cambio de la población.

Nuestro hospital da cobertura a la mayor parte de la provincia de Lugo que constituye la tercera provincia más envejecida de España con un índice de envejecimiento de 280 (Fuente INE). Cuando analizamos la población en el área sanitaria de Lugo para estimar la tasa de incidencia

constatamos como hay un descenso de la población global, la proporción que representa la población anciana experimente un ascenso y este ascenso es especialmente relevante y a expensas de los muy ancianos, los octogenarios.

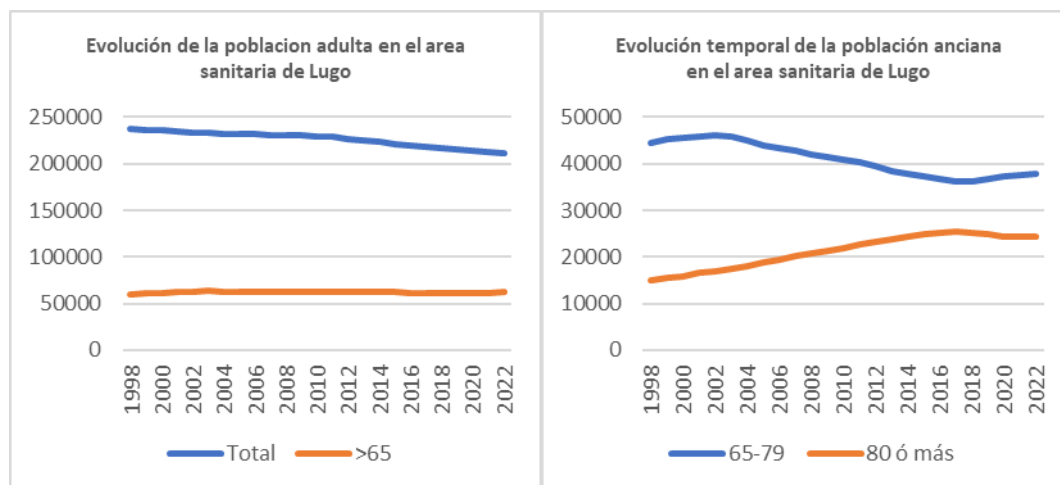


Figura 4. Evolución de la población de Lugo. Elaboración propia

Tabla 11: distribución de la población del área sanitaria de Lugo por grupos de edad y sexos y población total de la provincia de Lugo en los últimos 25 años.
Elaboración propia.

	0-14			15-64			65-79			≥80			Área Lugo			Lugo		
	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total
1998	14.140	13.714	27.856	75.573	74.113	149.683	20.151	24.260	44.411	5.861	9.062	14.923	115.725	121.149	236.873	179.056	188.695	367.751
1999	13.631	13.197	26.841	75.323	73.763	149.099	20.534	24.620	45.161	5.994	9.538	15.535	115.482	121.118	236.636	178.537	188.397	366.934
2000	13.110	12.681	25.791	75.075	73.724	148.799	20.814	24.858	45.672	6.094	9.844	15.938	115.093	121.107	236.200	177.594	188.025	365.619
2001	12.608	12.110	24.718	74.739	73.218	147.957	21.017	24.930	45.947	6.283	10.350	16.633	114.647	120.608	235.255	176.856	187.269	364.125
2002	12.163	11.719	23.882	74.124	72.681	146.805	21.117	25.101	46.218	6.364	10.511	16.875	113.768	120.012	233.780	175.583	186.199	361.782
2003	11.994	11.471	23.465	74.079	72.621	146.700	20.891	24.925	45.816	6.618	10.858	17.476	113.582	119.875	233.457	174.906	185.606	360.512
2004	11.816	11.272	23.088	73.835	72.482	146.317	20.422	24.456	44.878	6.916	11.222	18.138	112.989	119.432	232.421	173.812	184.640	358.452
2005	11.553	10.960	22.513	74.007	72.593	146.600	19.908	23.926	43.834	7.165	11.572	18.737	112.633	119.051	231.684	173.399	184.226	357.625
2006	11.372	10.787	22.159	73.976	72.425	146.401	19.681	23.708	43.389	7.395	12.039	19.434	112.424	118.959	231.383	172.967	183.628	356.595
2007	10.580	11.163	21.743	72.183	73.780	145.963	23.309	19.472	42.781	12.478	7.630	20.108	118.550	112.045	230.595	182.754	172.422	355.176
2008	10.645	11.195	21.840	72.144	74.030	146.174	23.004	19.065	42.069	12.796	7.894	20.690	118.589	112.184	230.773	182.635	172.914	355.549
2009	10.615	11.190	21.805	72.000	74.048	146.048	22.636	18.766	41.402	13.156	8.259	21.415	118.407	112.263	230.670	182.252	172.943	355.195
2010	11.174	10.639	21.813	73.488	71.680	145.168	18.517	22.262	40.779	8.505	13.484	21.989	111.684	118.065	229.749	171.983	181.521	353.504
2011	11.173	10.600	21.773	72.826	71.215	144.041	18.346	21.839	40.185	8.716	13.905	22.621	111.061	117.559	228.620	170.854	180.676	351.530
2012	11.262	10.668	21.930	71.955	70.428	142.383	18.061	21.447	39.508	8.973	14.251	23.224	110.251	116.794	227.045	169.536	179.366	348.902
2013	11.262	10.668	21.930	71.955	70.428	142.383	18.061	21.447	39.508	8.973	14.251	23.224	110.251	116.794	227.045	169.536	179.366	348.902
2014	11.275	10.735	22.010	70.171	69.054	139.225	17.501	20.438	37.939	9.394	14.936	24.330	108.341	115.163	223.504	166.325	176.423	342.748
2015	11.265	10.748	22.013	69.144	68.134	137.278	17.334	19.992	37.326	9.563	15.278	24.841	107.306	114.152	221.458	164.605	174.781	339.386
2016	11.246	10.735	21.981	68.336	67.591	135.927	17.174	19.544	36.718	9.642	15.440	25.082	106.398	113.310	219.708	163.154	173.373	336.527
2017	11.230	10.728	21.958	67.393	66.938	134.331	16.928	19.138	36.066	9.825	15.589	25.414	105.376	112.393	217.769	161.775	171.859	333.634
2018	11.215	10.835	22.050	66.644	66.252	132.896	17.064	19.008	36.072	9.727	15.505	25.232	104.650	111.600	216.250	160.647	170.680	331.327
2019	11.202	10.861	22.063	65.998	65.839	131.837	17.395	19.214	36.609	9.554	15.290	24.844	104.149	111.204	215.353	159.686	169.901	329.587
2020	11.139	10.765	21.904	65.376	65.555	130.931	17.795	19.511	37.306	9.339	15.005	24.344	103.649	110.836	214.485	158.842	169.104	327.946
2021	10.991	10.651	21.642	64.548	64.966	129.514	18.016	19.447	37.463	9.325	15.025	24.350	102.880	110.089	212.969	157.892	168.121	326.013
2022	10.858	10.518	21.376	63.797	64.205	128.002	18.270	19.604	37.874	9.284	14.951	24.235	102.209	109.278	211.487	156.967	167.022	323.989

4.3. Tipo de estudio

Estudio retrospectivo de todos los pacientes con EI en el Hospital Universitario de Lugo.

4.4. Periodo de estudio

El periodo de inclusión de pacientes comprendió desde enero de 1988 hasta diciembre de 2022.

4.5. Criterios de inclusión

- Estar diagnosticado de endocarditis probable o definitiva según los criterios de Duke hasta el año 2000, o los criterios modificados de Duke a partir del año 2001
- Haber ingresado por este motivo en el Hospital de Lugo, (Complejo Hospitalario Xeral-Calde hasta 2010 y desde 2011 Hospital Universitario Lucus Augusti)

4.6. Justificación del tamaño muestral

Dada la metodología de selección de casos empleada, no hay selección de muestra. Se incluyeron la totalidad de casos diagnosticados de endocarditis en el centro que cumplían los criterios de inclusión.

Los pacientes incluidos ($n = 611$) nos permiten estimar los parámetros de interés con una seguridad del 95% y un margen de error menor del 4%.

4.7. Revisión bibliográfica

Se realizó una búsqueda en Pubmed utilizando el término Mesh “Endocarditis, Bacterial” con los filtros “Age: 65 + years” y lenguajes: English, French and Spanish”.

Posteriormente se realizó búsqueda secundaria en la revisión de la bibliografía de los artículos previamente seleccionados.

Asimismo, se revisó la base de datos de tesis doctorales TESEO y otras fuentes de información.

4.8. Estrategia de recogida de la información y seguimiento

Desde 1988 en la Unidad de Enfermedades Infecciosas se realiza un registro de todos los casos de Endocarditis probable o definitiva que se diagnostican y/o se tratan en nuestro centro, el Hospital de Lugo. Se realiza un seguimiento activo durante el ingreso.

Desde principios de los años 90, todos los pacientes con indicación quirúrgica son comentados con el equipo de cirugía de nuestro hospital de referencia, el Hospital Universitario de A Coruña, un hospital terciario con 1.000 camas situado a 90 km del nuestro. Se decide conjuntamente si está indicado el traslado. Una vez intervenido, cuando el paciente está estable, es trasladado de nuevo a nuestro centro para completar la terapia antibiótica y seguir evolución

Tras el alta se realiza seguimiento en una consulta externa monográfica con una visita regular los meses 1, 3, 6 y 12 y anualmente desde entonces y hasta su fallecimiento. Los pacientes que cambian de residencia fuera del área sanitaria son monitorizados mediante contacto telefónico con el propio paciente, sus familiares o con su médico de familia

A todos los pacientes se realizan hemocultivos de control en el mes de finalizado el tratamiento antibiótico.


Para cada uno de los casos identificados se cumplimentó un protocolo previamente establecido, en el que se incluyeron datos sociodemográficos, comorbilidades, datos clínicos, analíticos, microbiológicos, hallazgos ecocardiográficos, tratamiento antimicrobiano y quirúrgico y datos sobre el curso evolutivo. Se recogieron los datos mediante revisión de la historia clínica en papel y desde 2010 revisión de la historia clínica electrónica.

Las tasas de incidencia se calcularon y analizaron sólo de los últimos 25 años, de los que se dispone de información de la población de Lugo en el instituto gallego de estadística (IGE).

4.9. Mediciones

Las variables incluidas fueron las siguientes:

- Número de identificación del caso
- Datos personales

-  Edad en años
- Sexo

- Zona de residencia, urbana o rural
- Servicio de ingreso: Infecciosas, Medicina Interna, UCI u otras
- Modo de adquisición:
 - Comunitaria: aquella en la que los signos y síntomas de la EI comienzan antes de las 48 horas posteriores al ingreso en un paciente que no cumplía los criterios de infección asociada a la atención sanitaria
 - Nosocomial: la que se desarrolla en un paciente hospitalizado durante más de 48 horas antes de la aparición de signos y/o síntomas compatibles con EI
 - Asociada a la atención sanitaria no nosocomial: la diagnosticada dentro de las 48 horas posteriores a la admisión en un paciente ambulatorio con un contacto extenso con la atención sanitaria, tratamiento intravenoso, atención de enfermería especializada en casa dentro de los 30 días anteriores al inicio de la EI; asistencia a un hospital o clínica de hemodiálisis o recepción de quimioterapia intravenosa dentro de los 30 días anteriores al inicio de la EI; o residir en una residencia de ancianos
- Mes y año de ingreso
- Duración del ingreso en días
- Comorbilidades
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedad renal crónica - no se especificó si estaban con terapia de reemplazo renal
 - Cáncer
 - Cáncer sólido
 - Cáncer hematológico
 - Tratamiento inmunosupresor o esteroideo
 - Síndrome de dependencia al alcohol
 - Hepatopatía crónica
 - Cirrosis
 - Usuarios drogas por vía parenteral
 - Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
 - EPOC
 - Insuficiencia cardiaca
 - Fibrilación auricular

- Índice de comorbilidad de Charlson. Se considera ausencia de comorbilidad 0-1 puntos, comorbilidad baja 2 puntos y comorbilidad alta 3 o más.
- Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad. Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años
- Factor predisponente: hace referencia a la posible puerta de entrada. El origen de la infección fue definido de acuerdo con los criterios usados por Fernández-Guerrero
 - Ninguno
 - Dentario
 - Catéter vascular
 - Urológico
 - Digestivo
 - Otros
- Cardiopatía predisponente
 - Congénita
 - Prolapso mitral
 - Esclero-degenerativa
 - Prótesis valvular
 - Dispositivos intracardiacos
 - EI previa
- Tipo de EI Protésica
 - Precoz: la que se desarrolla dentro el primer año tras la cirugía valvular
 - Tardía: la que se desarrolla después del primer año tras la cirugía valvular.
- Microbiología. Los cultivos de sangre fueron procesados con el sistema Roche Septicheck System (Hoffman-La Roche, Nutley,NJ, USA) hasta 1993. Posteriormente fue reemplazado por el Bactec System (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks MD, USA), con las subsiguientes actualizaciones.
- Motivo de ingreso
 - Fiebre
 - Síndrome tóxico
 - Fiebre + síndrome tóxico
 - Neurológico

- Cardíaco
- Hemocultivos positivos
- Otro
- Diagnóstico establecido en el día de ingreso
 - EI
 - Cáncer
 - Sepsis
 - FOD
 - Otros
- Datos clínicos - signos de EI
 - Duración de la clínica en días
 - Demora diagnóstica en días
 - Presencia de Síndrome tóxico
 - Presencia de fiebre
 - Presencia de soplo
 - Presencia de lesiones cutáneas/nódulos de Osler
 - Presencia de hepatomegalia/esplenomegalia
- Parámetros analíticos (para definir las alteraciones se consideraron los parámetros de normalidad estipulados por los Servicios de Hematología y Bioquímica de nuestro centro)
 - Hemoglobina- Se definió anemia como Hb < 12 gr/dl en la mujer y <13 gr/dl en el hombre
 - Leucocitos. Se definió leucopenia como cifra de leucocitos < 4.000 y leucocitosis con una cifra superior a 10.000 mil/mc
 - Plaquetas. Se definió trombocitosis con cifras > 400.000
 - VSG: normal si menor de 20
 - PCR: normal si menor de 5
 - FR: negativo si menor de 14
 - Creatinina: normal si menor de 1,6
 - Albumina: normal si mayor de 3,5
- Hallazgos ecocardiográficos. La ecografía transtoracica (ETT) se realizó a prácticamente todos los pacientes con EI. A partir de 1990 también se realizó ecografía

transesofágica en un alto porcentaje de ellos cuando se consideró que estaba indicada.

Se recogieron los siguientes datos:

- Cual fue la Ecocardiografía diagnóstica: Se establecieron las categorías de Ecocardiografía no diagnóstica, diagnóstico en ETT, diagnóstico solo en ETE, diagnóstico en ambos (ETT y ETE), y diagnóstico realizado durante la cirugía
- Válvula afectada. Se establecieron las categorías. Mitral, Aortica, Mitro-aortica, Derecha, MP/DAI, otras (válvula de Eustaquio)
- Presencia de Verrugas
- Presencia de Disfunción valvular
- Grado de disfunción valvular. Se establecieron 3 categorías leve, moderada y severa
- Presencia de Complicaciones paravalvulares
- Tipo de complicaciones paravalvulares. Se establecieron 5 categorías Absceso, Fístula, Dehiscencia, Absceso + pseudoaneurisma, y Absceso + fístula.
- PET. En los casos en los que se realizó se diferenciaron si era diagnóstico o no
- Tratamiento antibiótico. Se determinó el régimen antibiótico principal, si recibió uno o más antibióticos, si recibió un 3º o 4º antibiótico por cambio por fracaso o toxicidad. Si se realizó secuenciación a vía oral y antibioterapia con la que se secuenció.
 - Antibiótico 1, antibiótico 2, antibiótico 3.
 - Duración del tratamiento antibiótico
 - Efectos secundarios del tratamiento antibiótico
 - Secuenciación a vía oral SI/NO
 - Antibioterapia que recibió en la secuenciación oral
- Complicaciones. Se consideraron las complicaciones relacionadas directamente con la EI. SI estaban presentes
 - Shock: Se establecieron tres categorías Séptico, Cardiogénico, Ambos
 - ICC: Se establecieron 2 categorías según grado de ICC, I-II, III-IV siguiendo la clasificación de la NYHA.
 - Bloqueo cardiaco
 - Embolismos
 - Tipo de embolismo. Se establecieron 4 categorías, cerebrales, otros (incluye esplénicos, renales, mesentéricos), cerebrales + otros, aneurisma micótico.
 - Complicaciones osteoarticulares

- Tipo de complicación osteoarticular: Se diferenciaron en Artritis, Espondilitis, Ambos.
- Otras complicaciones. En este apartado se incluyen complicaciones desarrolladas durante el ingreso, TEP, artritis por microcristales, descompensación hidrónica, hiperglucémica, taquiarritmias...)
- Colonoscopia
- Hallazgos de colonoscopia. Se clasifican en dos categorías, como tumores benignos (adenomas de bajo grado, adenomas tubulovillosos sin displasia) y cáncer (incluye datos de malignidad o displasia de alto grado)
- Traslado a centro de referencia quirúrgico
- Centro al que se ha trasladado. Coruña, Santiago, Otros
- Cirugía: Se definió cirugía precoz como la que se realizó durante la hospitalización y cirugía tardía la que se realizó a los 6,12 y más de un año durante el seguimiento tras el alta
- Indicación de la cirugía. Se incluyeron tres categorías: no indicada, Indicada no hecha e Indicada hecha
- Motivo por el que está indicada la cirugía. Se Incluyeron 7 categorías: ICC, SEPSIS, Absceso, Insuficiencia válvula severa, Embolismos, más de un motivo, MP
- En el supuesto de que la cirugía estuviese indicada y no se realizó motivo por el que no se realizó. Se establecieron 5 categorías cáncer, ACV, comorbilidad, muerte súbita antes de llegar a la cirugía, shock, complejidad técnica
- Tipo de cirugía. Se consideran dos categorías implantación válvula protésica, retirada de dispositivo
- Tiempo en días desde el ingreso a la cirugía
- EXITUS durante el ingreso.
- Causa del exitus: Se consideraron 6 categorías: ICC, SEPSIS, Embolismos; más de uno, no relacionada, Aneurisma micótico.
- Recidiva/Recurrencia
 - Se definió Recidiva como aquel caso con cultivos positivos por el mismo microorganismo que el causante de la EI inicial dentro de los 12 primeros meses tras el alta

- Recurrencia se definió como nueva EI causada por un microorganismo diferente o por el mismo microorganismo de la EI inicial pero después de 12 meses tras finalizar tratamiento antibiótico del episodio inicial.
- EXITUS durante el seguimiento en el primer año
- Causa del exitus durante el seguimiento
- HADO. Continuación del tratamiento en HADO SI/NO

4.10. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media (desviación estándar). Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y porcentaje con la estimación de su intervalo de confianza al 95%. En el análisis univariado, se realizó la comparación de dos medias por medio del test de la T de Student y/o el test de Mann Whitney según procedía, tras comprobación de normalidad con el test de Kolgomorov-Smirnov. Para las variables cualitativas se realizó el test chi cuadrado; cuando las celdas contenían valores esperados inferiores a 5 se utilizó el test exacto de Fisher.

Las tasas de incidencia se calcularon dividiendo los casos nuevos diagnosticados cada año por la población en riesgo (población expuesta), considerando la población únicamente del distrito sanitario de Lugo, desde los 15 años puesto que es la edad a partir de la cual los pacientes dejan de ser atendidos en pediatría y son atendidos en la Unidad de infecciosas-medicina interna por 100.000 hab/año.

4.11. Aspectos éticos

Los pacientes incluidos en el estudio forman parte del “Registro de patología infecciosa atendida en la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Unidad de Trauma-sépticos y Unidad de Tuberculosis del Hospital Universitario Lucus Augusti”, aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo, Código de Registro: 2019/245

5.RESULTADOS

5.1. DATOS GENERALES DE LA SERIE

5.1.1. Características epidemiológicas.

En el periodo de estudio comprendido entre 1988 y 2022 se diagnosticaron 611 episodios de EI. El 76,6% eran hombres. La edad media fue de 69,1 años, con pequeñas diferencias entre sexos, mayor en las mujeres 71,4 frente a los varones 68,4 años.

El mayor número de casos corresponde al grupo de edad comprendido entre 65 y 79 años, que supone el 46%.

La distribución de casos por grupos de edad se resume en la **figura 5.1.1**.

Se observa un incremento en el número de episodios por oncenios, de manera que el periodo comprendido entre 2011 y 2022 aglutina el 48,77% de toda la serie, **figura 5.1.2**. La edad media se incrementó en cada periodo de 11 años.

Los pacientes en su mayoría proceden del área rural (59,1%). El 65% de los casos ingresan en la Unidad de Enfermedades Infecciosas, adscrita al servicio de Medicina Interna. La duración media del ingreso fue de 35 días.

La mayoría de los episodios fueron de adquisición comunitaria. Se identificó una puerta de entrada en un tercio de los casos, siendo la vascular la más frecuente

Las características epidemiológicas se resumen en **la tabla 5.1.1**.

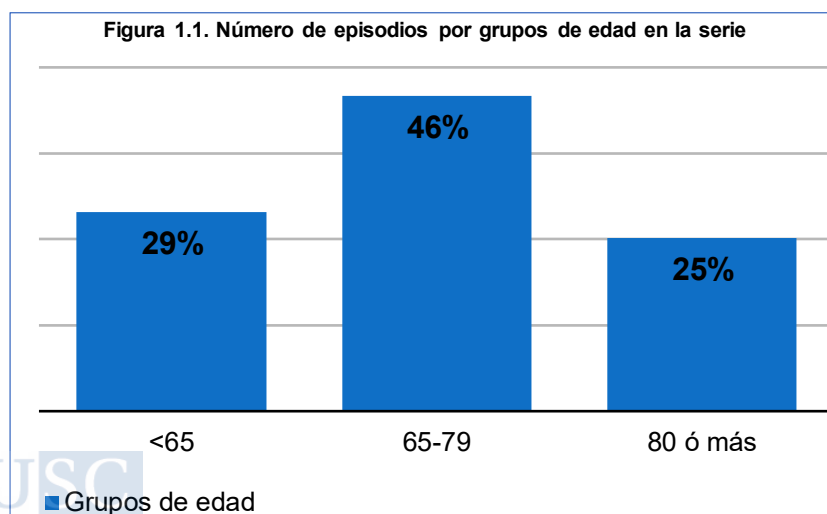


Figura 5.1.1. Número de episodios por grupos de edad en la serie

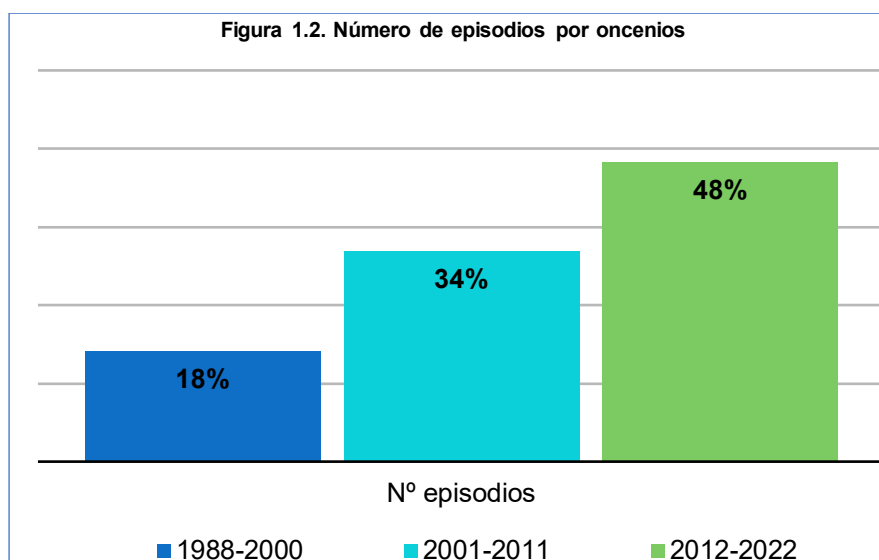


Figura 5.1.2. Número de episodios por oncenios

Tabla 5.1.1. Características epidemiológicas

	Total N = 611
Edad (media ± DS)	69,12 ± 15,03
Varón	468 (76,6%)
Mujer	143 (23,4%)
Residencia	
Rural	361 (59,1%)
Urbana	248 (40,6%)
Lugar de adquisición	
Comunitaria	479 (78,4%)
Nosocomial	132 (21,6%)
Servicio ingreso	
Infecciosas	397 (65,0%)
Medicina interna	75 (12,3%)
UCI	61 (10,0%)
Otras	77 (12,6%)
Duración media del ingreso	35
Factores predisponente identificado	
Dental	30 (4,9%)
Catéter	72 (11,8%)
Urológico	26 (4,3%)
Digestivo	17 (2,8%)
Otros	29 (4,7%)

5.1.2. Condiciones predisponentes

El índice de comorbilidad de Charlson fue 2,08 y el valor medio del índice de Charlson ajustado por edad, fue de 4,65.

La DM (28,8%) y la ERC (20%) fueron las comorbilidades más frecuentes. El 80,4% tenían cardiopatía predisponente, siendo la valvulopatía degenerativa la predominante (32,7%). Las

El sobre válvula nativa son las más frecuentes 64,5%, seguidas de las protésicas 28,8% y

dispositivos intracardiacos el 7%, **figura 1.3**. Dentro de las endocarditis protésicas, el 71% fueron tardías, **figura 1.4**.

En la **tabla 5.1.2** se resumen las condiciones predisponentes.

Tabla 5.1.2. Condiciones predisponentes y comorbilidades

Charlson	2,08
Charlson edad	4,65
Cardiopatía predisponente	491 (80,4%)
Congénita	28 (4,6%)
Prolapso mitral	38 (6,2%)
Degenerativa	200 (32,7%)
Prótesis	176 (28,8%)
Dispositivos	46 (7%)
El previa	25 (2,5%)
> 1	25 (2,5%)
Comorbilidades	
DM	176 (28,8%)
IRC	122 (20%)
Cáncer	90 (14,7%)
Cáncer sólido	72 (11,2%)
Cáncer hematológico	19 (3,1%)
Inmunosupresión	59 (9,7%)
Hepatopatía	70 (11,5%)
Cirrosis	33 (5,4%)
Etilismo	101 (16,5%)
ADVP	13 (2,1%)
EPOC	61 (10%)
FA	85 (13,1%)
ICC	37 (6,1%)

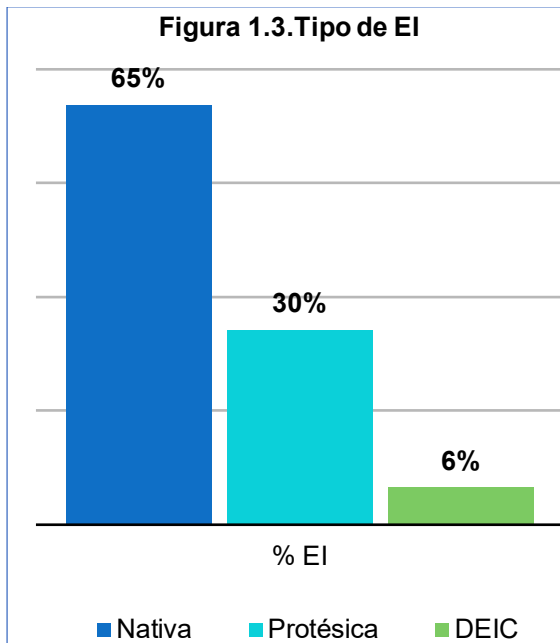


Figura 5.1.3. Tipo de EI

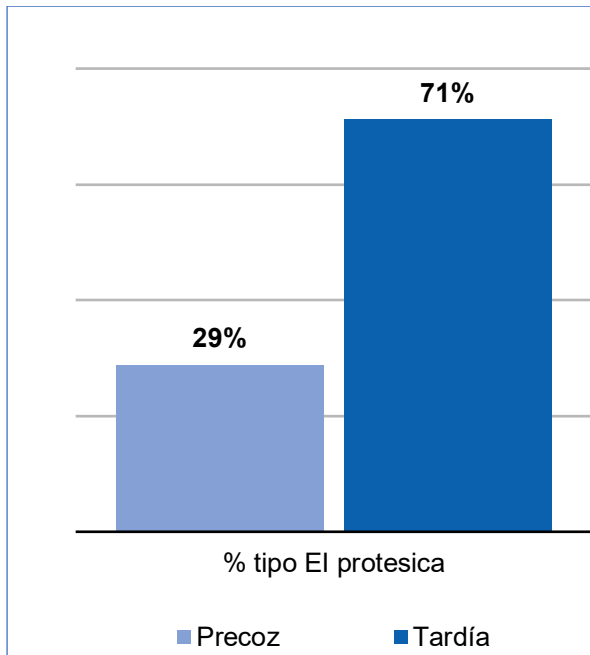


Figura 5.1.4. Tipo de EI protésica

5.1.3. Etiología

Los *Streptococcus spp* constituyen el grupo etiológico más frecuente. *Streptococcus gallolyticus es* el patógeno aislado con más frecuencia 24,2% seguido de *Staphylococcus aureus* que ocupa el segundo lugar 21,1% y *Streptococcus viridans* 20,3%. La tasa de SAMR en nuestra serie fue del 8,9%. **Figura 5.1.5.**

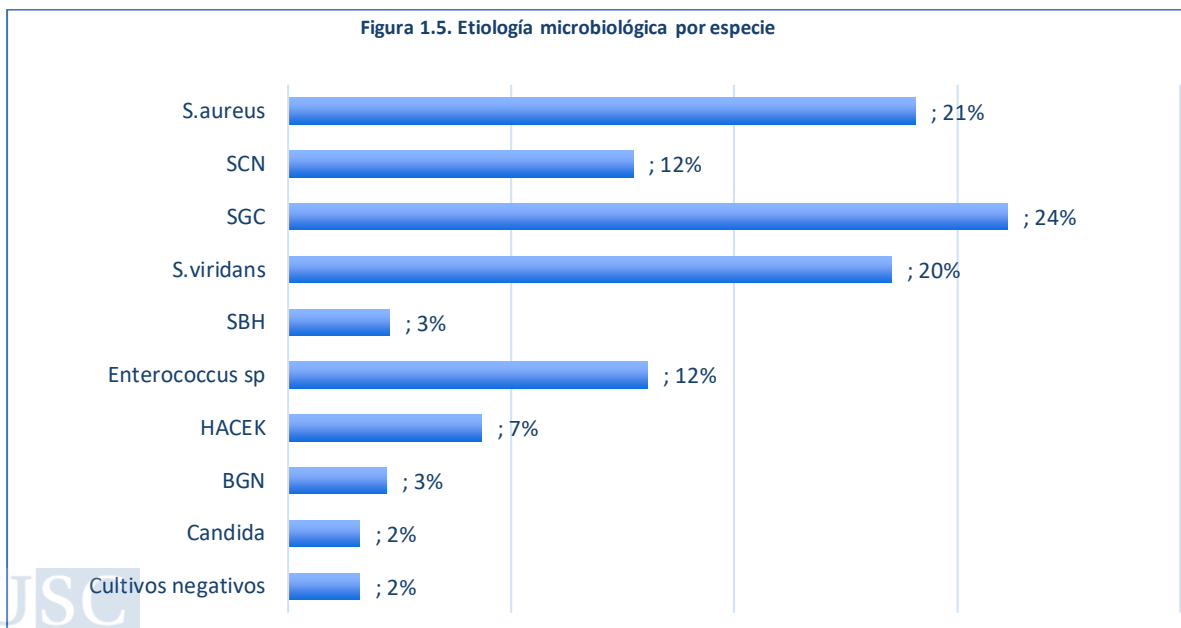


Figura 5.1.5. Etiología microbiológica por especie

5.1.4. Características clínicas y analíticas

La mitad de los pacientes presentaron síndrome general, 51,9%. La duración media de los síntomas fue de 32,7 días. La mayoría presentaban fiebre a su ingreso, 82,3% y soplo cardiaco 74,6%. Las lesiones cutáneas y la hepato-esplenomegalia fueron poco frecuentes, 11,9% y 8,2%.

Dentro de las alteraciones analíticas cabe destacar la presencia de anemia e hipoalbuminemia en el 66,1% y 70,9% de los casos. Otra alteración analítica relevante es la elevación de PCR (67,3%). Las características clínicas y analíticas se resumen en las **Tablas 5.1.3 y 5.1.4**

Tabla 5.1.3. Características clínicas

	N = 611
Duración media de la clínica (días)	32,7
Tiempo medio efervescencia (días)	2,7
S. Tóxico	317 (51,9%)
Fiebre	503 (82,3%)
Soplo	456 (74,6%)
Lesiones cutáneas	73 (11,9%)
Hepato/esplenomegalia	50 (8,2%)

Tabla 5.1.4. Características analíticas

	N=611
Nefritis	85 (13,9%)
Anemia (Hemoglobina < 12)	404 (66,1%)
Leucocitos	
< 4.000	25 (4,1%)
4.000 - 10.000	273 (44,7%)
> 10.000	302 (49,4%)
Plaquetas	
< 120.000	127 (20,8%)
120.000 - 400.000	420 (68,7%)
> 400.000	41 (6,7%)
PCR > 5	412 (67,3%)
VSG > 20	412 (67,4%)
FR > 14	99 (16,2 %)
Creatinina > 1,6	153 (25%)
Albumina < 3,5	291 (47,6%)

5.1.5. Hallazgos ecocardiográficos

Se realizó ecocardiografía en la gran mayoría de los pacientes, 99,1%. Este no fue diagnóstico en el 19,6% de los casos.

La afectación aórtica fue predominante 48,5%, seguida de la mitral 25,6%. La afectación mitro-aórtica ocurrió en un 15,7% de los casos. En la **figura 1.6.** se expone la distribución de las válvulas afectadas.

Se encontraron verrugas en un 74,6% de los pacientes, disfunción valvular en un 65,3% y complicaciones para valvulares en un 18,8%.

El grado de disfunción valvular leve-moderado fue el más frecuente, 23,6%.

Entre las complicaciones para valvulares los abscesos fueron los predominantes, 10,9%

En la **tabla 1.5** se resumen los hallazgos ecocardiográficos.

El número de PET realizado fue pequeño, y en los casos en los que se realizó este fue diagnóstico en un 45,5%

Tabla 5.1.5. Hallazgos ecocardiográficos

		N=611
DUKES		
	Definitiva	529 (86,6%)
	Probable	82 (13,4%)
Válvula afectada		
	Mitral	156 (25,6%)
	Aortica	296 (48,5%)
	Mitro-aortica	96 (15,7%)
	Derecha	20 (3,3%)
	MP	34 (5,6%)
	Desconocida	11 (1,8%)
	Otras (seno valsalva)	2 (0,3%)
Presencia de verrugas		456 (74,6%)
Disfunción valvular		399 (65,3%)
Grado disfunción		
	leve/moderado	161 (26,3%)
	moderado/severo	104 (17%)
	Severa	133 (21,7%)
Complicaciones paravalvulares		115 (18,8%)
	Absceso	67 (10,9%)
	Fístula	5 (0,8%)
	Dehiscencia	7 (1,1%)
	Absceso+ Fístula	7 (1,1%)
	Otras (pseudoaneurisma, rotura de cuerdas)	29 (4,7%)
Eco diagnóstico		
	ETT	124 (20,3%)
	ETE	194 (31,8%)
	Ambos	130 (21,3%)
	No diagnóstico	120 (19,6%)
	No hecho	5 (1,6%)
Cirugía		2 (0,5%)
PET		
	No patológico	37
	Patológico	31

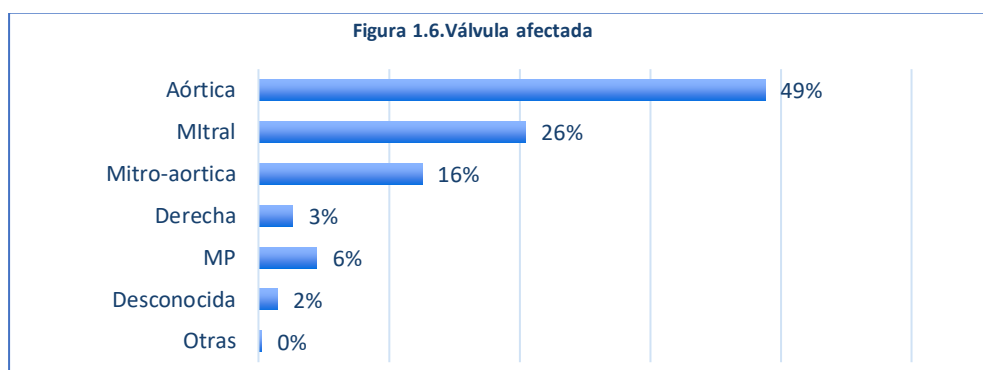


Figura 5.1.6. Válvula afectada

5.1.6. Complicaciones relacionadas con la Endocarditis infecciosa

Las complicaciones directamente relacionadas con la endocarditis aparecieron en el 67,3% de los casos.

El shock fue poco frecuente, 11,5%, sin diferencias en cuanto a su tipo, séptico o cardiogénico (5,2% vs 5.7%).

La ICC se presentó como complicación en un 30,6% de los episodios, sin diferencias en cuanto al grado de ICC. EL porcentaje de bloqueo fue bajo, representa un 8,5%.

La complicación más prevalente fueron los embolismos que se desarrollaron en un 35,7% de los pacientes, sin diferencias en la proporción entre embolismos cerebrales o extracerebrales, 13,6% cada uno de ellos. Cabe resaltar que un 8,2% de los casos con embolismos, presentaron embolismos múltiples cerebrales y viscerales.

Las complicaciones osteoarticulares aparecieron en un 22,1% de los episodios. La espondilitis es la complicación osteoarticular predominante y está presente en 10,8 %. Sólo un 2% de pacientes presentan artritis y espondilitis a la vez.

Se resumen los resultados en la **tabla 5.1.6** y en la **figura 5.1.7**.

Tabla 5.1.6. Complicaciones relacionadas con la EI

	N = 611
Complicaciones	411 (67,3%)
Shock	70 (11,5%)
Cardiogénico	35 (5,7%)
Séptico	32 (5,2%)
Ambos	3 (0,5%)

ICC	187 (30,6%)
Grado ICC	
I-II	91 (14,9%)
III-IV	96 (15,7%)
Bloqueo	52 (8,5%)
Embolismos	218 (35,7%)
Cerebral	83 (13,6%)
Otras	83 (13,6%)
Cerebral y otras	50 (8,2%)
Aneurisma	8 (0,8%)
Artritis/espondilitis	135 (22,1%)
Artritis	57 (9,3%)
Espondilitis	66 (10,8%)
Ambas	12 (2,0%)
Otras	
No	407 (66,6%)
Si	184 (30,1%)

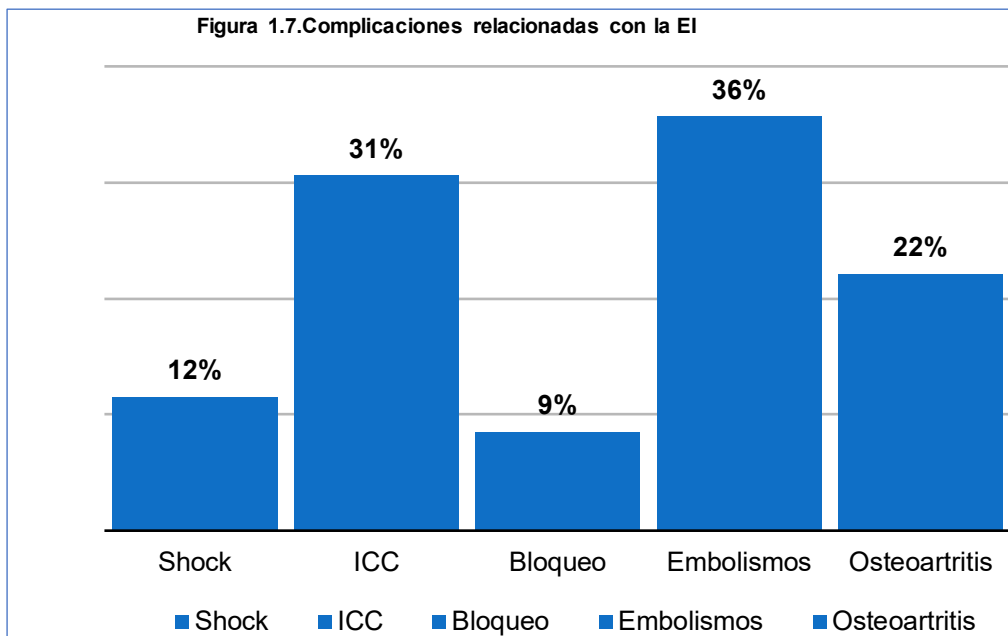


Figura 5.1.7. Complicaciones relacionadas con la EI

5.1.7. Tratamiento quirúrgico

El 28,8% de los pacientes tuvieron indicación quirúrgica, un 13,9 % de todos los pacientes a pesar de tener indicación de cirugía no fueron intervenidos.

La ICC y la insuficiencia aórtica severa fueron las principales indicaciones de cirugía, representan un 21 % cada una de ellas. **Figura 5.1.8.**

De los pacientes que tenían indicación quirúrgica y no se operaron la principal razón fue la comorbilidad. **Figura 5.1.9.**

En la **tabla 5.1.7** se resumen los resultados concernientes a la cirugía.

Tabla 5.1.7 Tratamiento quirúrgico

Cirugía indicada	176 (28,8%)
Cirugía indicada no hecha	85 (13,9%)
Cirugía realizada ingreso	91 (14,9%)
Indicación de cirugía	
ICC	37 (6,1%)
Sepsis	13 (2,1%)
Absceso	21 (3,4%)
Insuficiencia aortica	37 (6,1%)
Embolismo	4 (0,7%)
Varias	32 (5,2%)
MP	25 (4,1%)
No datos disponibles	7(1,1%)
Motivo por el que no se realizó cirugía	
Comorbilidad	28 (4,6%)
Cáncer	12 (1,9%)
Etilismo	2 (0,3%)
Complejidad técnica	9 (1,5%)
IAM	4 (0,7%)
ACV	8 (1,3%)
Shock séptico	8 (1,3%)
Shock cardiogénico	3 (0,5%)
Exitus	4 (0,7%)
Muerte súbita	3 (0,5%)
TEP	1 (0,2%)

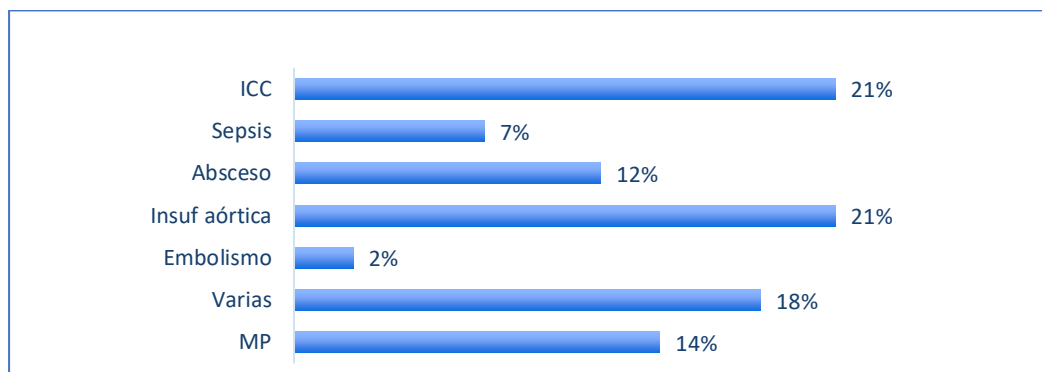


Figura 5.1.8. Porcentaje que representa cada indicación de la cirugía

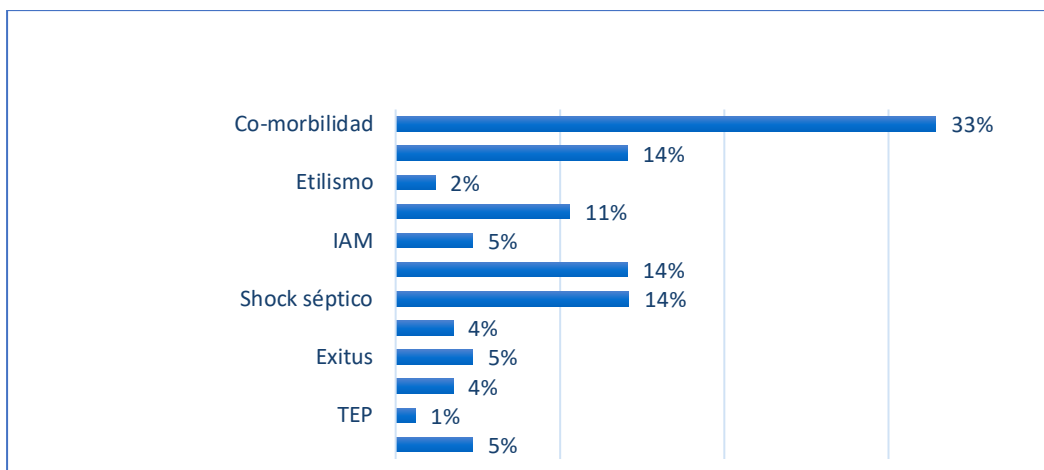


Figura 5.1.9. Porcentaje que representa el motivo por el que no se realizó la cirugía indicada entre los casos en los que no se realizó

5.1.8. Mortalidad

La mortalidad intrahospitalaria fue del 19,3%, fallecieron durante el ingreso 118 pacientes. La principal causa de muerte fue la ICC, 31,4%, seguido de más de una causa relacionada con la endocarditis 28,8% (**figura 5. 1.10**). En la **tabla 5.1.8** se resumen las causas de muerte.

La recurrencia ocurrió en un 5,2% de los casos y la recidiva en un 3,4%.

Tabla 5.1.8. Mortalidad

Mortalidad durante el ingreso	118 (19,3%)
Causas de muerte en el ingreso	
ICC	37 (6,1%)
Sepsis	12 (1,9%)
Embolismos	19 (3,1%)
Aneurismas	3 (0,5%)
> de un motivo	34 (5,6%)
No relacionada	4 (0,7%)
Mortalidad en el primer año	
Recidiva	21 (3,4%)
Recurrencia	32 (5,2%)

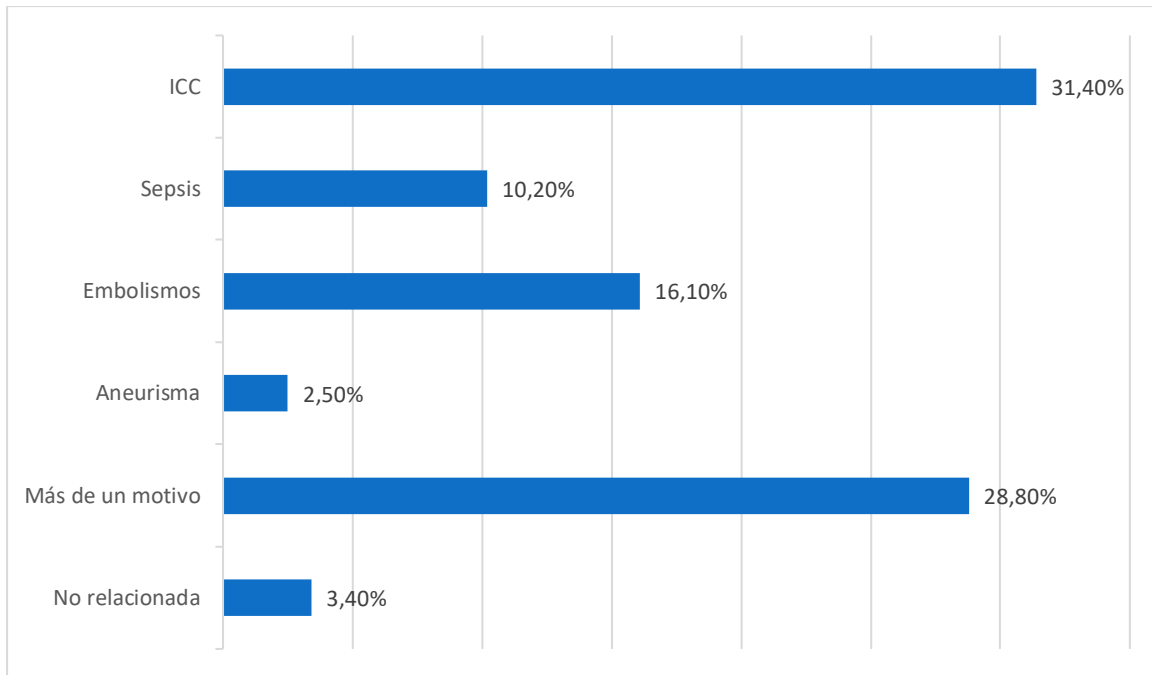


Figura 5.1.10. Porcentaje que representa cada causa de muerte entre las causas de muerte durante el ingreso

5.2. INCIDENCIA DE LA EI EN ANCIANOS EN EL AREA SANITARIA DE LUGO

Se observa un aumento progresivo de los casos a lo largo del periodo de estudio (**figura 5.2.1**). Se mantiene un predominio de casos en el sexo masculino (**figura 5.2.2**). Se aprecia preeminencia de casos en los pacientes mayores de 65 años, aumentando su proporción a lo largo de los años (**figura 5.2.3**).

Figura 5.2.1. Número de episodios de EI /año

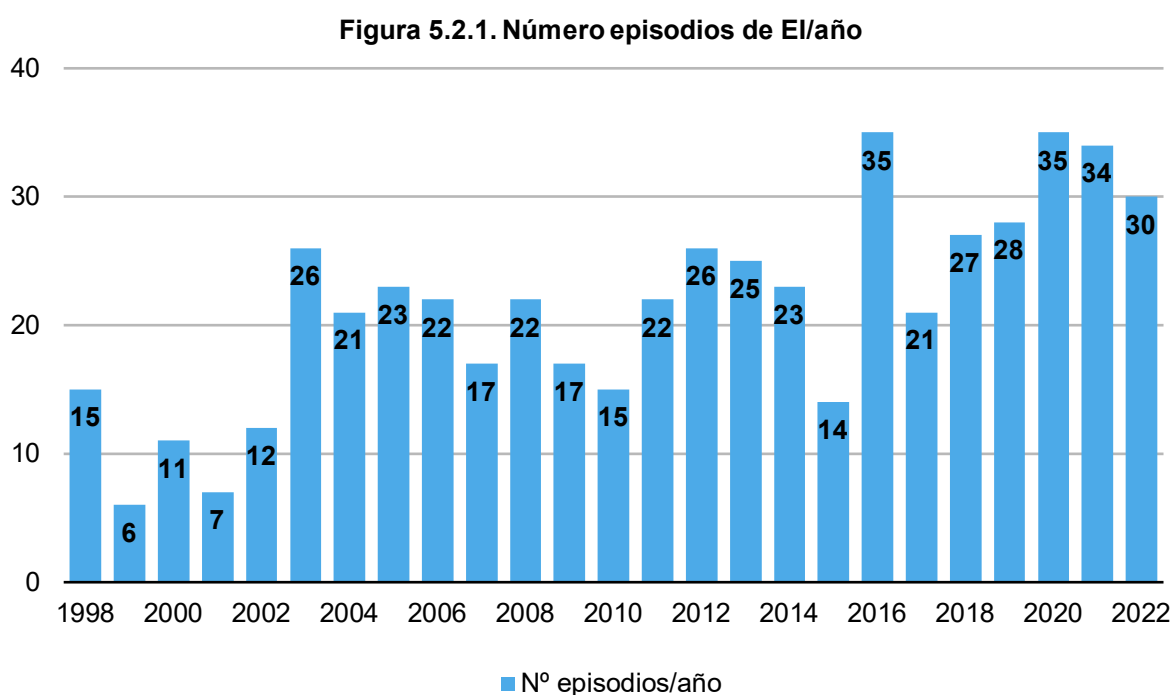
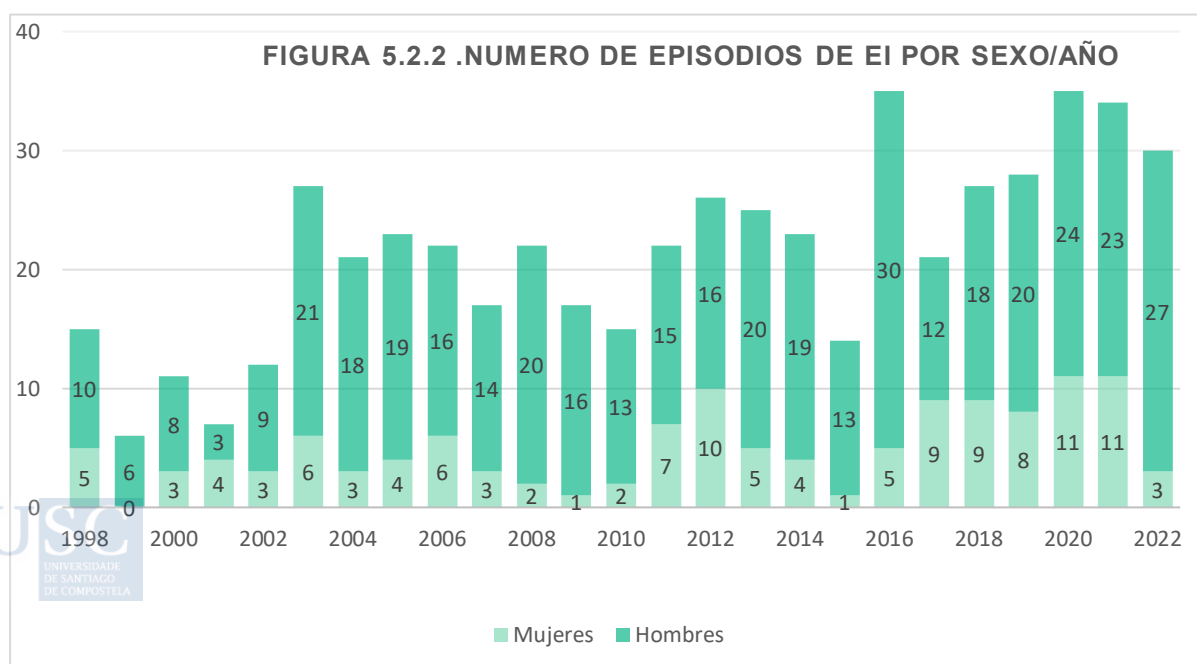


Figura 5.2.2. Número episodios EI/sexo/año



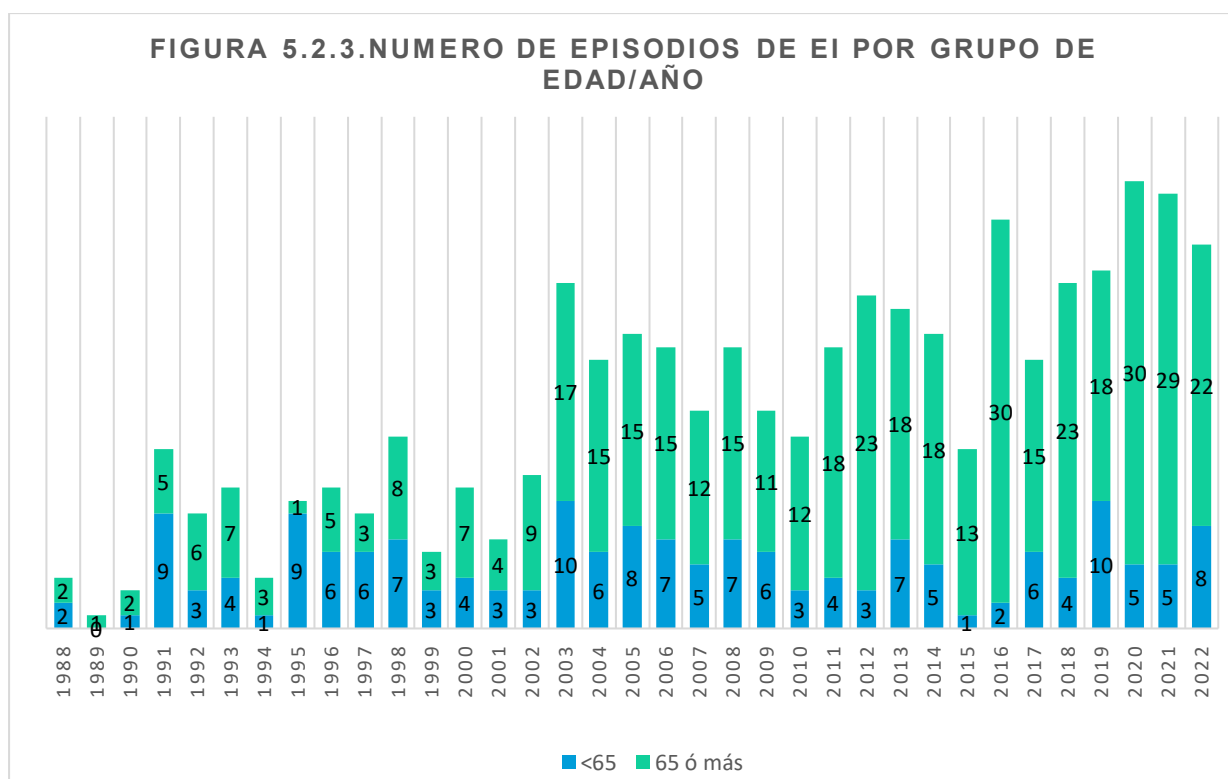


Figura 5.2.3. Número de episodios de EI por grupo de edad/año

Calculada la tasa de incidencia por 100.000 habitantes/año se aprecia un aumento progresivo a lo largo del periodo de estudio (**figura 5.2.4**), este aumento afecta fundamentalmente a varones (**figura 5.2.5**). Asimismo, se aprecia un aumento significativo en la tasa de incidencia en las mujeres, pero en una proporción significativamente menor que en los varones. **Figura 5.2.7**

Quando analizamos la tasa de incidencia respecto a la edad comprobamos que esta se mantiene estable en los menores de 65 años siendo el incremento a expensas de los mayores de 65 años (**figura 5.2.6**). La tendencia de incidencia en menores de 65 años se mantiene estable y apenas experimenta cambios con una pendiente no significativa. Sin embargo, la línea de tendencia en el grupo de ancianos es ascendente y presenta una pendiente significativa. **Figura 5.2.8**. Dentro del grupo de ancianos también encontramos diferencias y es que la tasa de incidencia es máxima en octogenarios, 42 casos/100.000 hab año de media en el último oncenio. Cuando analizamos las líneas de tendencia de la incidencia, en los ancianos entre 65 y 79 años la línea es creciente y significativa, aunque se atenúa su pendiente en los últimos once años, en los octogenarios la pendiente es creciente y significativamente mayor que entre los ancianos entre 65-79 años.

Figura 5.2.9.

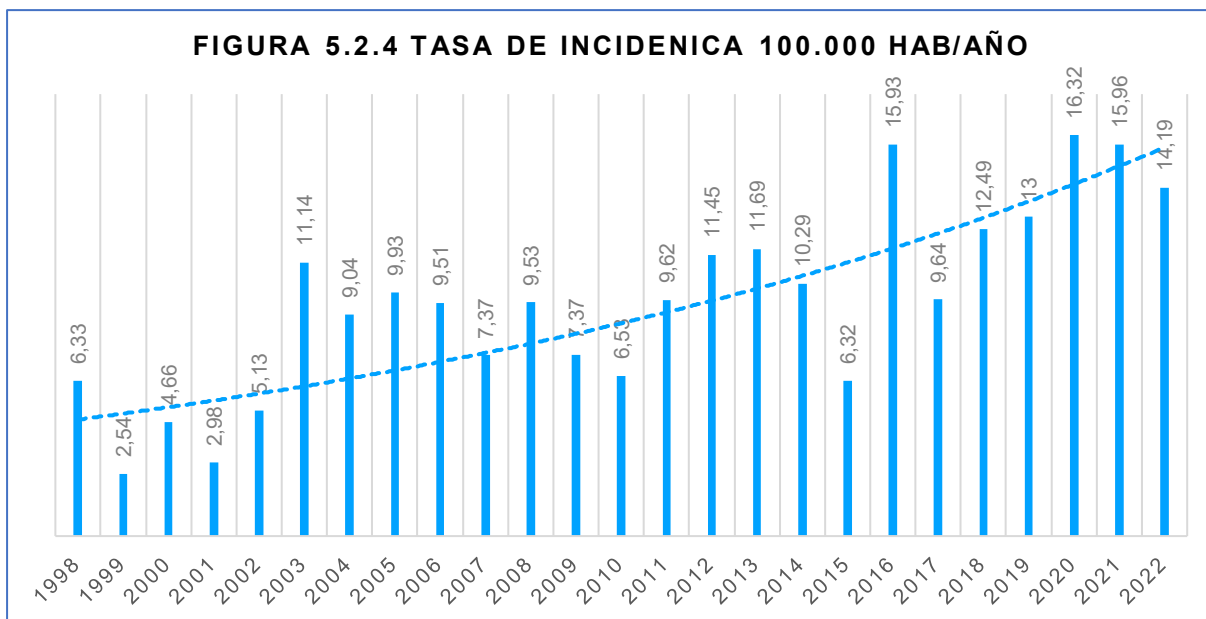


Figura 5.2.4. Tasa de incidencia 100.000 habitantes/año

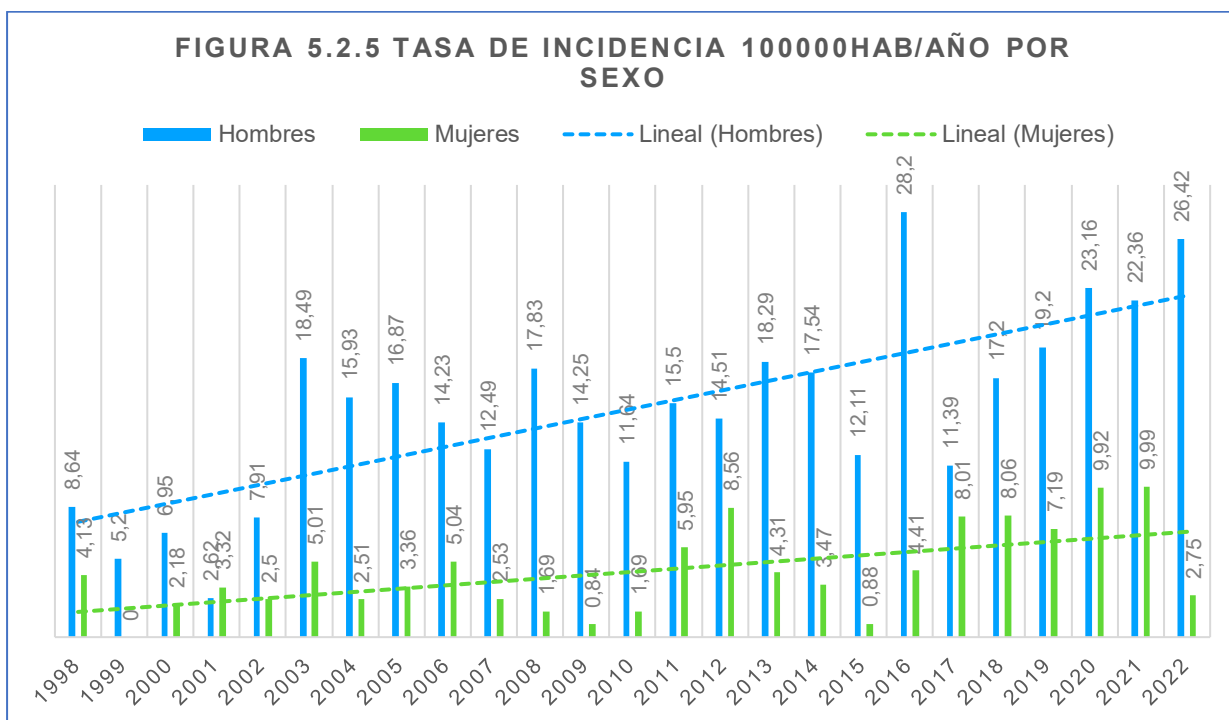


Figura 5.2.5. Tasa de incidencia 100.000 habitantes /año por sexo

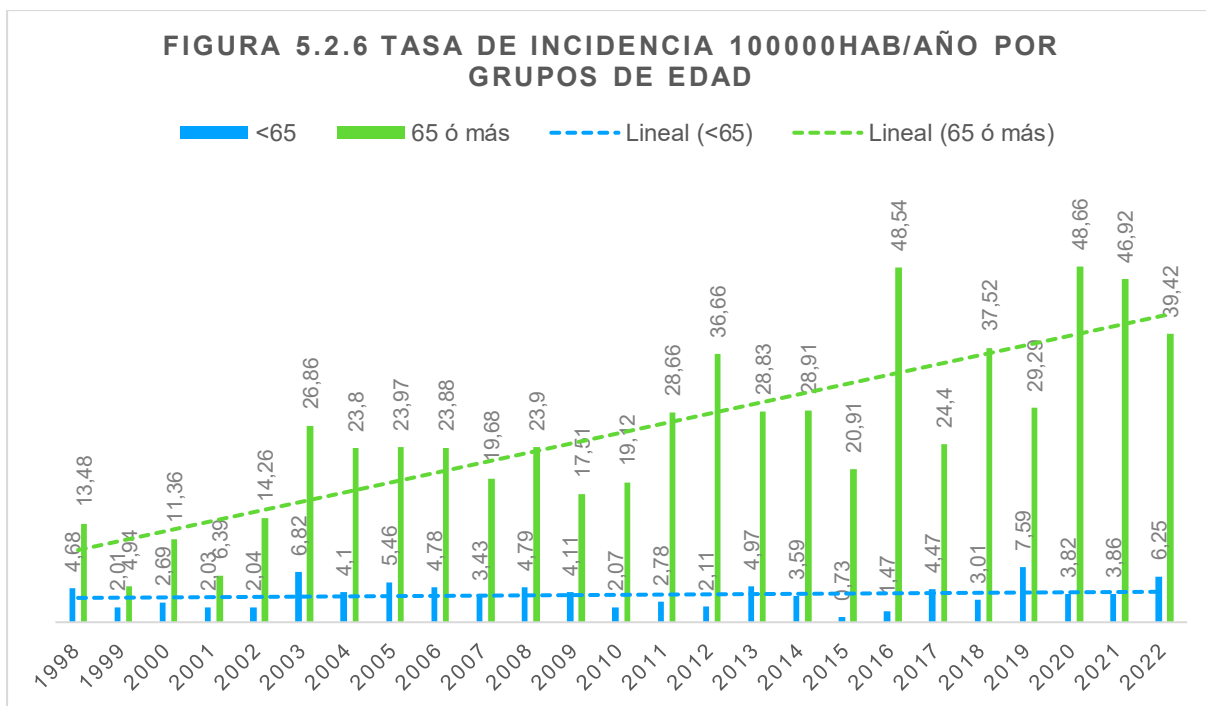


Figura 5.2.6. Tasa de incidencia 100.000 habitantes /año por grupos de edad

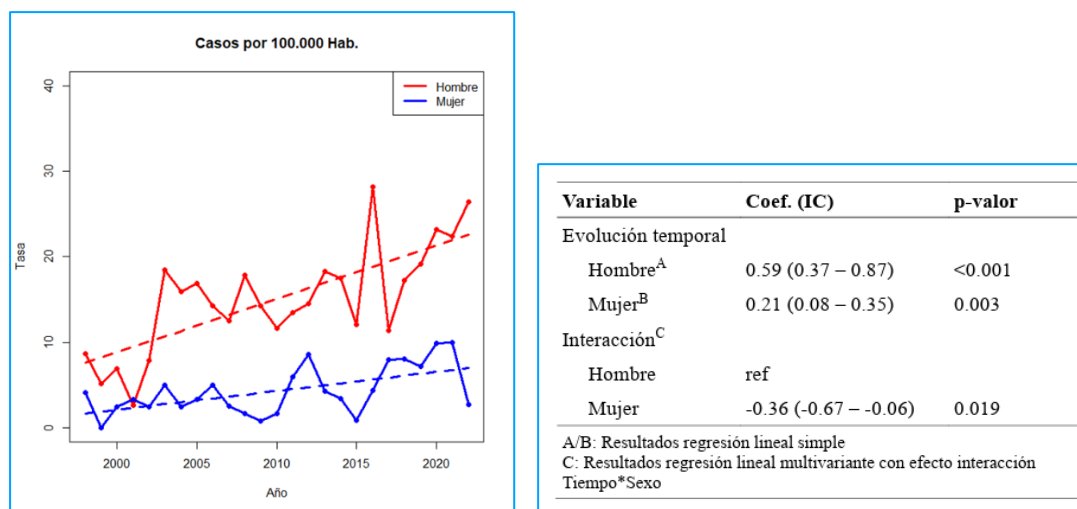
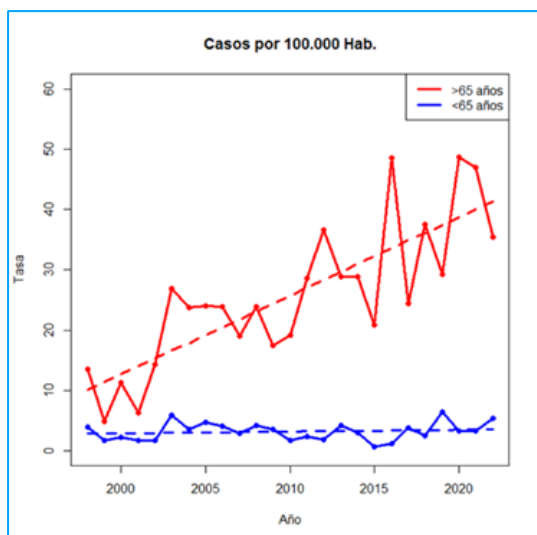


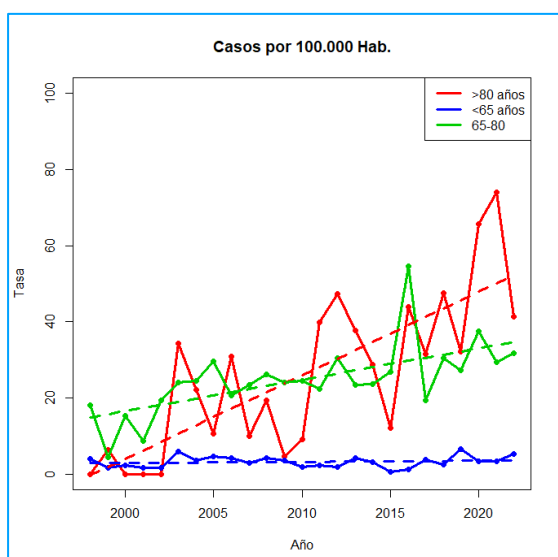
Figura 5.2.7. Evolución temporal de la incidencia por sexo



Variable	Coef. (IC)	p-valor
Evolución temporal		
<65 años ^A	0.03 (-0.05 – 0.11)	0.470
65 años o más ^B	1.30 (0.89 – 1.71)	<0.001
Interacción ^C		
<65 años	ref	
65 años o más	0.78 (0.50 – 1.17)	<0.001

A/B: Resultados regresión lineal simple
C: Resultados regresión lineal multivariante con efecto interacción Tiempo*Edad

Figura 5.2.8. Evolución temporal de la tasa de incidencia EI en adultos jóvenes y ancianos



Variable	Coef. (IC)	p-valor
Evolución temporal		
< 65 años ^A	0.03 (-0.05 – 0.11)	0.470
65 – 80 años ^B	0.82 (0.40 – 1.24)	0.002
> 80 años ^C	1.30 (0.89 – 1.71)	<0.001
Interacción ^C		
< 65 años	ref	
65 – 80 años	0.21 (-0.30 – 0.43)	0.053
> 80 años	0.55 (0.34 – 0.77)	<0.001

A/B: Resultados regresión lineal simple
C: Resultados regresión lineal multivariante con efecto interacción Tiempo*Edad

Figura 5.2.9. Evolución temporal de la tasa de incidencia por grupos de edad.

La evolución temporal de la incidencia de la EVP en nuestra serie muestra un incremento significativo y mayor que las EVN. **Figura 5.2.10 y Figura 5.2.11**

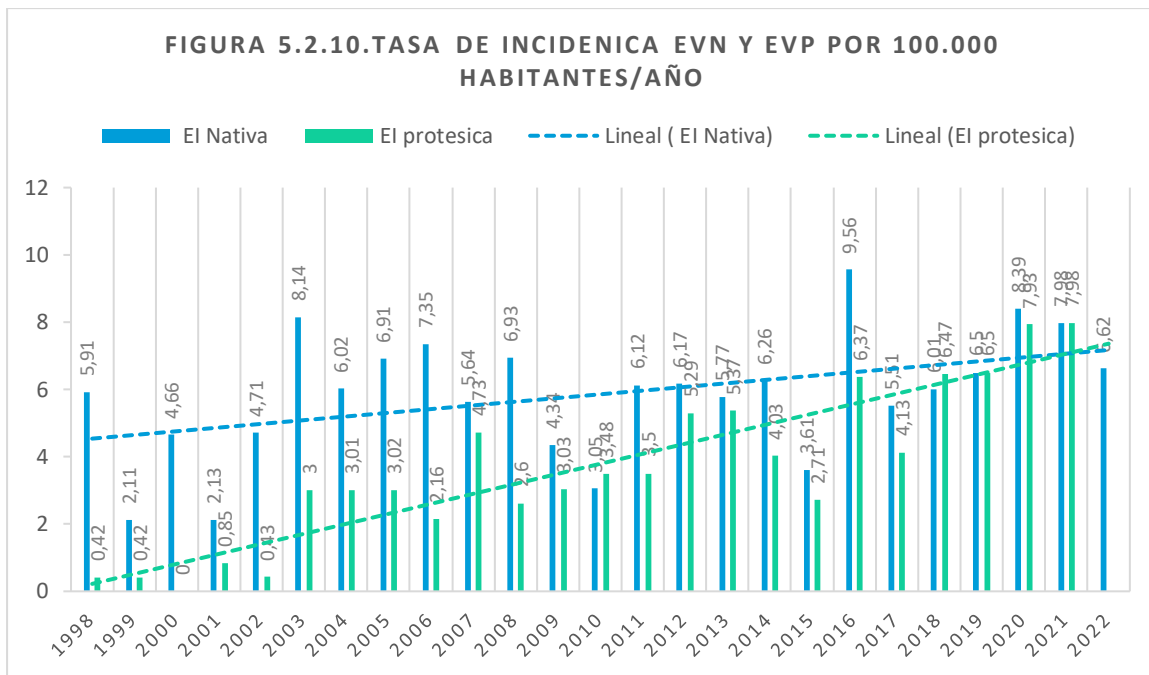


Figura 5.2.10. Tasa de incidencia de EVN y EVP por 100.000 habitantes/año

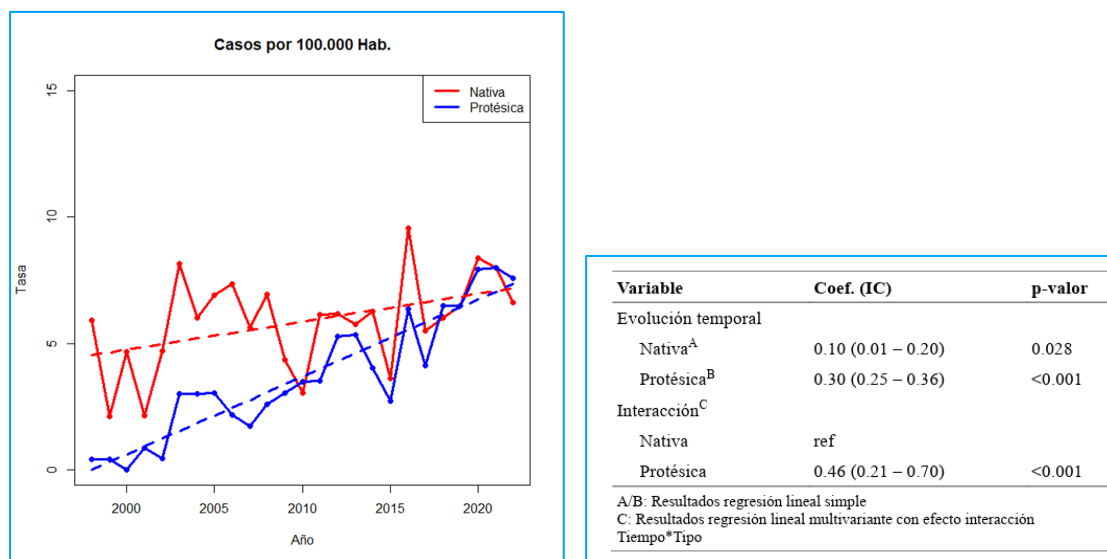


Figura 5. 2.11 Evolución temporal de la tasas de incidencia EI protésica

5.3. CARACTERÍSTICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN ANCIANOS (≥ 65 AÑOS)

5.3.1. Epidemiología

De los 611 episodios que se incluyeron en el estudio 435 (71,1%) tenían ≥65 años.

Para analizar la evolución temporal de los cambios epidemiológicos en relación con la edad clasificamos los episodios por periodos de once años. Mientras que en la primera endécada hay un número similar de EI entre mayores y menores de 65 años, en la segunda (2001-2011) hay el doble de episodios en mayores de 65 años y en la tercera (2012 - 2022) estos se cuadruplican

Figura 5.3.1.

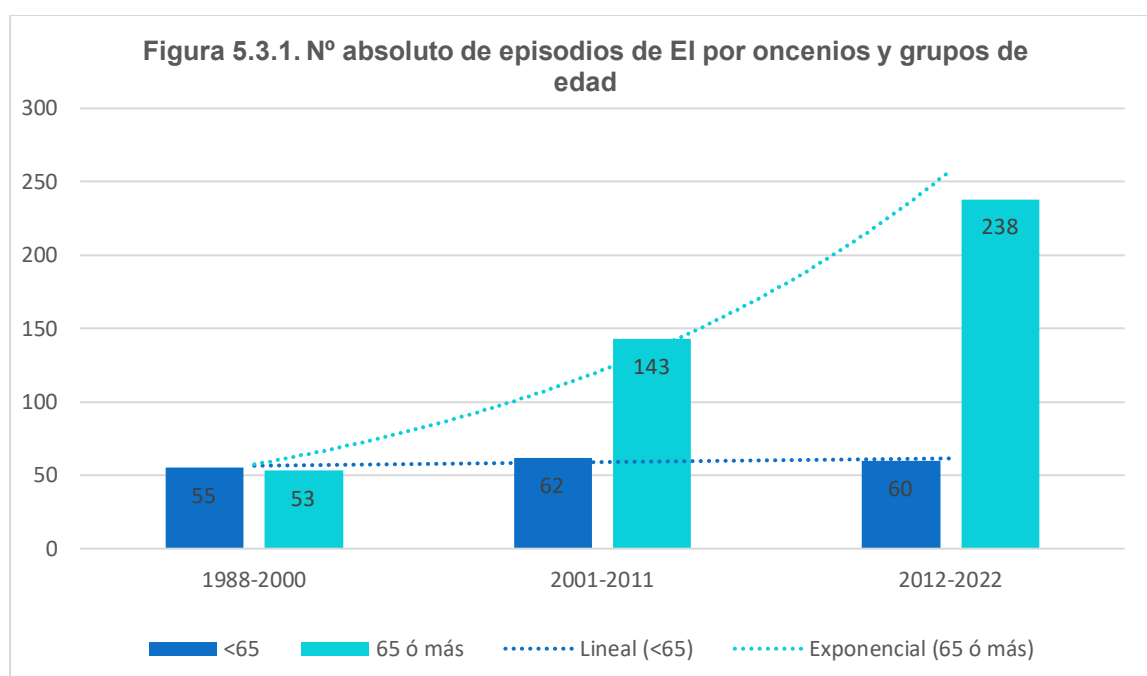


Figura 5.3.1. Número absoluto de episodios de EI por oncenios y grupos de edad

Este incremento de los episodios, fundamentalmente en ancianos se refleja en el aumento de la edad media para cada oncenio, 58,9 años en el primero, 67,8 en el segundo y 73,7 en el tercero.

Hay un predominio de varones en ambos grupos de edad, con una atenuación de la diferencia entre sexos en los mayores de 65 años. **Figura 5.3.2.**

Cuando analizamos los cambios evolutivos se evidencia un incremento en la proporción de mujeres en los últimos años sobre todo en el grupo de ancianos. **Figura 5.3.3.**

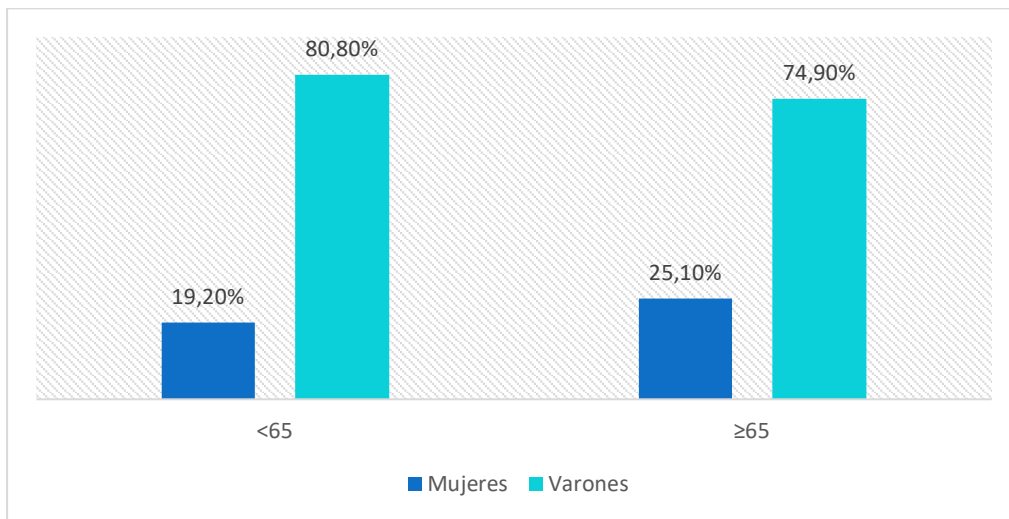


Figura 5.3.2. Distribución EI por sexo y grupos de edad

Respecto a las características epidemiológicas la población anciana procede mayoritariamente de áreas rurales e ingresan con más frecuencia en unidades distintas de la de infecciosas.

La adquisición nosocomial es más frecuente en ancianos y aumenta a lo largo del periodo de estudio. **Figura 5.3.3.** En la **tabla 3.1** se presenta un resumen de los datos epidemiológicos y en la **tabla 5.3.2** la evolución por oncenios.

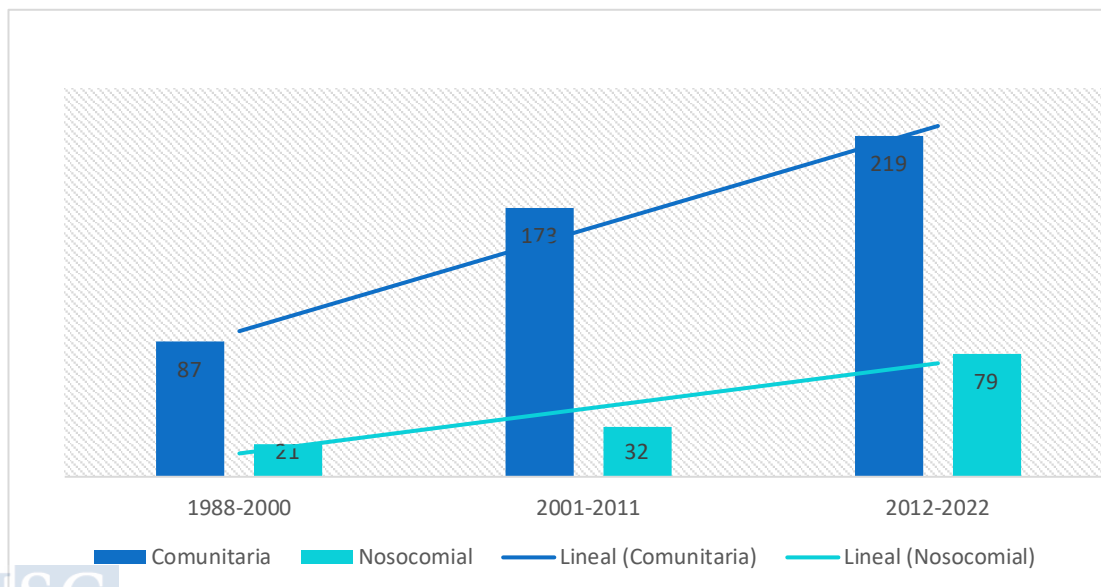


Figura 5.3.3. EI nosocomial por oncenios y grupos de edad

Tabla 5.3.1 características epidemiológicas en EI ≥65 años

	Total N=611	< 65 N= 177	≥ 65 N=434	P
Edad (media ± DS)	69,12 ± 15,03			
Nº episodios por década				
1988 - 2000	108	55 (31,1%)	53 (12,2%)	
2001 - 2011	205	62 (35,0%)	143 (32,9%)	
2012 - 2022	298	60 (33,9%)	238 (54,8%)	
Sexo				
Varón	468 (76,6%)	143 (80,8%)	325 (74,9%)	0,117
Mujer	143 (23,4%)	34 (19,2%)	109 (25,1%)	
Residencia				
Urbana	361 (59,1%)	96 (54,5%)	152 (35,1%)	0,000
Rural	248 (40,6%)	80 (45,5%)	281 (64,9%)	
Servicio ingreso				
Infecciosas	397 (65,0%)	124 (70,5%)	273 (62,9%)	
Medicina interna	75 (12,3%)	12 (6,8%)	63 (14,5%)	
UCI	61 (10,0%)	22 (12,5%)	39 (9,0%)	
Otras	77 (12,6%)	18 (10,2%)	59 (13,6%)	
Lugar de adquisición				
Comunitaria	479 (78,4%)	149 (84,2%)	330 (76,0%)	0,026
Nosocomial	132 (21,6%)	28 (15,8%)	104 (24,0%)	

Tabla 5.3.2. Características epidemiológicas por oncenios

	1988-2000 N108	2001-2011 N205	P	2012-2022 N298	p
Edad (media ± DS)	58,9	67,8		73,7	
Nº episodios por década	108	205		298	
<65	55	62		60	
≥65	53	142	238		
Sexo					
<65 mujeres	16(29,1%)	6 (9,7%)	P 0,000	12 (20%)	0,868
≥65 mujeres	10 (18,9%)	35(24,5%)		64 (26,9%)	

5.3.2. Condiciones predisponentes y factores de riesgo de EI

5.3.2.1. Comorbilidad y enfermedades predisponentes

Encontramos diferencias en las comorbilidades según los grupos de edad. El consumo de drogas sólo estuvo presente en el grupo de jóvenes. Asimismo, etilismo, hepatopatía crónica alcohólica y cirrosis predominaron en los más jóvenes mientras que DM, ERC y cáncer predominan en el grupo de ancianos. Esto se refleja en el índice de comorbilidad de Charlson que es mayor en el grupo de ancianos (2,33 vs 1,58). **Tabla 5.3.3**

Tabla 5.3.3. Condiciones subyacentes

	Total N = 611	< 65 N = 177	≥65 N = 434	p
Charlson*	2,08 ±	1,58 ±	2,33 ±	
Charlson ajustado a edad*	4,65 ±	2,53 ±	5,7 ±	
DM	176 (28,8%)	31 (17,5%)	145 (33,4%)	0,001
ERC	122 (20%)	17 (9,6%)	105 (24,2%)	0,000
Cáncer	90 (14,7%)	15 (8,5%)	75 (17,3%)	0,005
Cáncer sólido	72 (11,2%)	10 (5,6%)	62 (14,3%)	0,003
Cáncer hematológico	19 (3,1%)	6 (3,4%)	13 (3,0%)	0,799
Inmunosupresión	59 (9,7%)	17 (9,6%)	42 (9,7%)	0,999
Etilismo	101 (16,5%)	49 (27,7%)	52 (12%)	0,000
Hepatopatía	70 (11,5%)	38 (21,5%)	32 (7,4%)	0,000
Cirrosis	33 (5,4 %)	17 (9,6%)	16 (3,7%)	0,003
UDVP	13 (2,1%)	13 (7,3%)	0 (0,0%)	0,000
FA	85 (13,1%)	7 (4,0%)	78 (18,0%)	0,000
ICC	37 (6,1%)	3 (1,7%)	34 (7,8%)	0,004
EPOC	61 (10,0%)	8 (4,5%)	53 (12,2%)	0,004

* Media ± DS

Tabla 5.3.4. Enfermedad neoplásica colon

	N colonoscopias	N colonoscopias <65	N colonoscopias ≥ 65	p

Colonoscopia realizada	251 (41%)	68 (38,4%)	183 (42,2%)	0,393
Colonoscopia patológica	161 (26,4%)	43 (24,3%)	118 (27,2%)	0,854
Adenomas	140 (22,9%)	40 (22,6%)	100 (23%)	0,553
Carcinoma	21 (3,4%)	3 (1,7%)	18 (4,2%)	0,167

5.3.2.2. Puerta de entrada

Se identificó una puerta de entrada en un tercio de los pacientes en ambos grupos sin diferencias entre ellos, pero si evidenciamos diferencias en cuanto a su distribución. El foco urológico fue más prevalente en los ancianos, y el dentario y vascular en jóvenes.

5.3.2.3. Cardiopatías predisponentes

En los ancianos encontramos una cardiopatía predisponente en un porcentaje más alto de casos, 90,1% vs 56,5% (p 0,000), siendo la valvulopatía degenerativa la más frecuente (40,1% vs 14,7%, p 0,000). Las endocarditis protésicas y sobre dispositivos electrónicos intracardiacos predomina también en este grupo (40% vs 22,6% p 0,000).

La EI previa como factor predisponente fue más frecuente en el grupo de mayor edad (9,7% vs 3,3% p 0,008)

En la **tabla 5.3.5** se muestra la frecuencia de la puerta de entrada y cardiopatías predisponentes.

A lo largo del periodo de estudio se observa un incremento progresivo de las valvulopatías degenerativas, válvulas protésicas y DEIC como cardiopatías predisponentes. **Tabla 5.3.6.**

Tabla 5.3.5. Factores de riesgo

	Total N=611	Edad <65 N= 177	≥65 N=434	p
Puerta de entrada	174 (28,8%)	54 (30,5%)	120 (28,0%)	0,477
Dental	30 (4,9%)	13 (7,3%)	17 (3,9%)	0,075
Catéter	72 (11,8%)	27 (15,2%)	45 (10,4%)	0,089
Urológico	26 (4,3%)	3 (1,7%)	23 (7%)	0,045
Digestivo	17 (2,8%)	2 (1,1%)	15 (3,5%)	0,112
Otros	29 (4,7%)	9 (5,1%)	20 (4,6%)	0,801
Cardiopatía predisponente	491 (80,4%)	100 (56,5%)	391 (90,1%)	0,000
Congénita	38 (6,2%)	22 (12,4%)	5 (1,2%)	0,000
Prolapso mitral	11(2,2%)	11 (6,2%)	27(6,2%)	0,984
Degenerativa	200 (32,7%)	26 (14,7%)	174 (40,1%)	0,000
Prótesis	176 (28,8%)	35 (19,8%)	141 (32,5%)	0,001
Dispositivos	46 (7,0%)	4 (2,3%)	27 (6,2%)	0,042
El previa	25 (2,5%)	6 (3,3%)	42 (9,7%)	0,008

Tabla 5.3.6. Cardiopatía predisponente por oncenios y grupos de edad

	1988-2000 N108	2001-2011 N 205	P 1°/2°	2012-2022 N 298	p2°/3°
Cardiopatía predisponente	75 (69,4%)	151 (73,6%)	0,428	270 (90,6%)	0,
Congénita	11 (10,2%)	9 (4,4%)	0,046	8 (2,7%)	0,298
<65	9 (16,3%)	6 (9,7%)	0,436	8(13,3%)	0,071
≥65	2 (3,7%)	3 (2,1%)		0 (0%)	
Degenerativa	26 (24,1%)	56 (27,8%)	0,535	114 (38,2%)	P0.010
<65	6 (10,9%)	6 (9,6%)	0,131	14 (23,3%)	0,736
≥65	20 (37,7%)	51 (35,6%)		100(42%)	
Prótesis	16 (14,8%)	53 (25,8%)	P0,025	107 (35,9%)	P0,017
<65	10 (18,1%)	8 (12,9%)	0,000	17 (28,3%)	0,896
≥65	6 (11,3%)	45(31,8%)		90 (37,8%)	
DEIC	2 (1,8%)	8 (7,3%)	P0,326	36 (22,8%)	P0,001
<65	0	2 (3,2%)	0,570	2 (3,3%)	0,083
≥65	1 (1,8%)	6 (4,1%)		34(14,2%)	

5.3.3. Etiología

Respecto a la etiología se observa que *S.aureus* fue el microorganismo causal más frecuente en los jóvenes. No encontramos diferencias en *Streptococcus viridans* y *Streptococcus gallolyticus*. La prevalencia de *Enterococcus sp* (14,5% vs 6,2%, p 0,004) y *Staphylococcus coagulasa negativos* (13,6% vs 6,8% p 0,017) adquiere relevancia en el grupo de más edad. **Figura 5.3.4 y Tabla 5.3.7.** De los 134 casos de EI por *S.aureus*, el porcentaje de SAMR en nuestra serie fue de 8,9%, con una predominancia en ancianos (12% vs 4%,p 0,039) **Figura 5.3.5.**

Tabla 5. 3. 7. Etiología por grupos de edad

	Total N=611	< 65 N= 177	≥ 65 N=434	p
<i>S. aureus</i>	129 (21,1%)	50 (28,2%)	79 (18,2%)	0,005
SCoN	71 (11,6%)	12 (6,8%)	59 (13,6%)	0,017
<i>S. bovis</i>	148 (24,2%)	45 (25,4%)	103 (23,7%)	0,658
<i>S. viridans</i>	124 (20,3%)	37 (20,9%)	87 (20%)	0,811
SBH	21 (3,4%)	6 (3,4%)	15 (3,5%)	0,967
<i>Enterococcus spp.</i>	74 (12,1%)	11 (6,2%)	63 (14,5%)	0,004

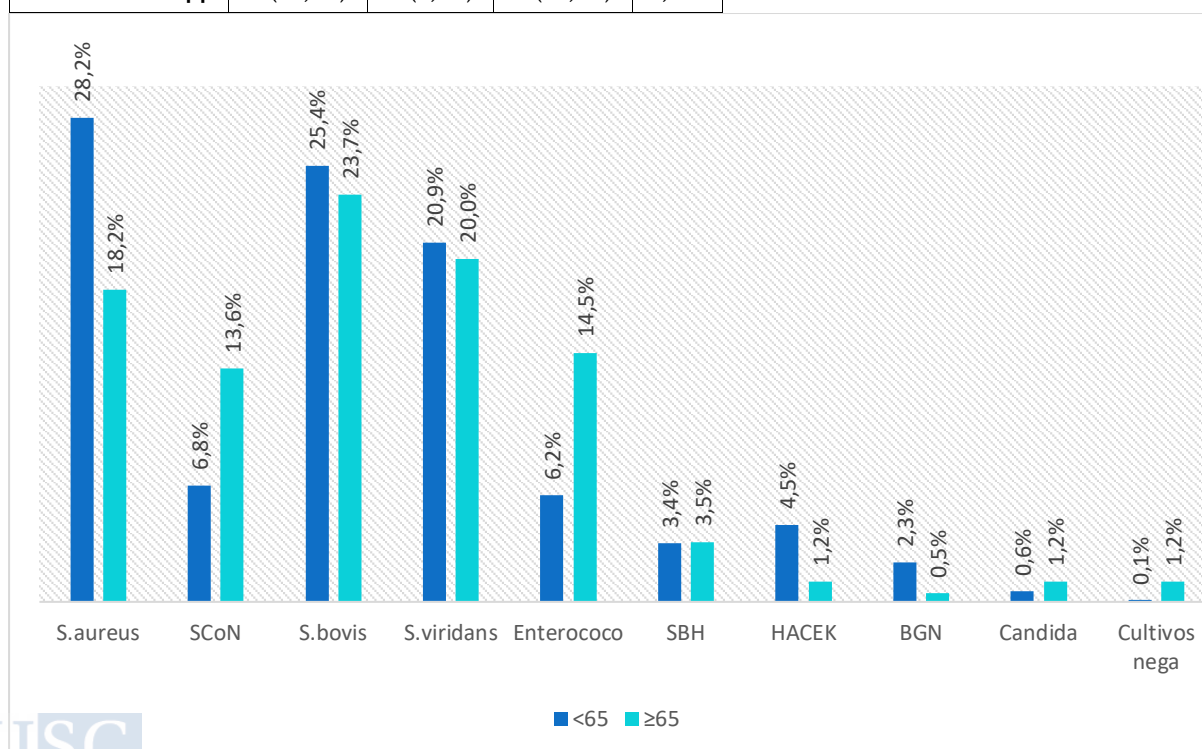


Figura 5.3.4. Etiología microbiológica por grupos de edad

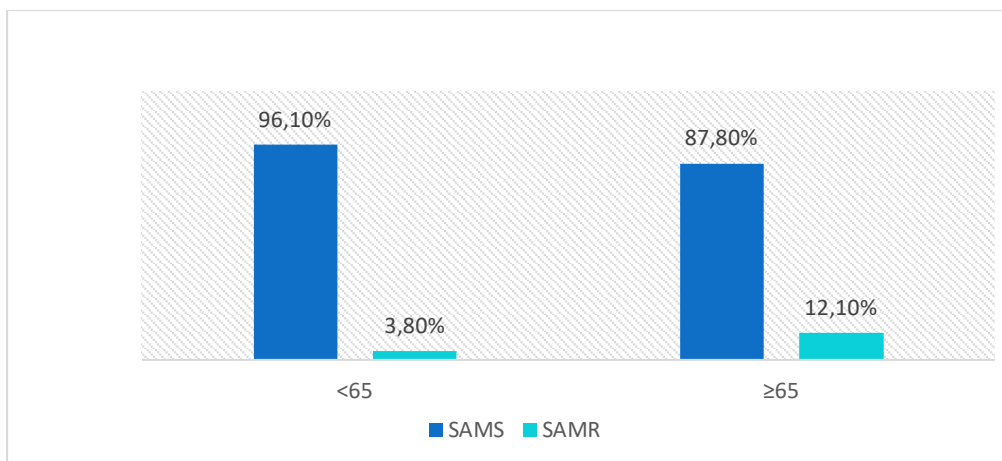


Figura 5.3.5. Distribución S.aureus por grupos de edad

5.3.4. Características clínicas y analíticas

En la **Tabla 5.3.8** se muestra la distribución de las características clínicas y de los parámetros analíticos.

El síndrome tóxico fue la forma de presentación clínica en más de la mitad de los casos en los mayores de 65 años, siendo más frecuente en este grupo 55,6% vs 43,5% (p0,008). La duración media de la clínica fue de 33 días.

La fiebre fue menos frecuente en los ancianos, al igual que las lesiones cutáneas y la hepatoesplenomegalia. La anemia e hipoalbuminemia predominaron en ancianos sin otras diferencias reseñables en los parámetros analíticos.

Tabla 5.3.8. Características clínicas y parámetros analíticos

	Total N = 611	< 65 N = 177	≥ 65 N = 434	P
S. Tóxico	317 (51,9%)	77 (43,5%)	240 (55,3%)	0,008
Fiebre	503 (82,3%)	161 (91,0%)	342 (78,8%)	0,000
Soplo	456 (74,6%)	143 (80,8%)	314 (72,3%)	0,029
Lesiones cutáneas	73 (11,9%)	40 (22,6%)	33 (7,6%)	0,000
Hepato/esplenomegalia	50 (8,2%)	21 (11,9%)	29 (6,7%)	0,034
Nefritis	85 (13,9%)	21 (11,9%)	64 (14,7%)	0,350
Anemia (Hemoglobina < 12)	404 (66,1%)	106 (62,0%)	298 (69,3%)	0,037
Leucocitos				

< 4000	25 (4,1%)	6 (3,5%)	19 (4,4%)	
4000 - 10.000	273 (44,7%)	80 (46,8%)	193 (45,0%)	
> 10.000	302 (49,4%)	85 (49,7%)	217 (50,6%)	
Plaquetas				
< 120.000	127 (20,8%)	43 (25,4%)	84 (20,0%)	
120.000 - 400.000	420 (68,7%)	118 (69,8%)	302 (72,1%)	
> 400.000	41 (6,7%)	8 (4,7%)	33 (7,9%)	
PCR > 5	412 (67,3%)	106 (59,9%)	305 (70,3%)	0,013
VSG > 20	412 (67,4%)	115 (64,9%)	297 (68,4%)	0,407
FR > 14	99 (16,2%)	27 (15,3%)	72 (31,8%)	0,684
Creatinina > 1,6	153 (25%)	36 (20,3%)	118 (27,2%)	0,076
Albumina < 3,5	291 (47,6%)	73 (41,2%)	218 (50,2%)	0,043

5.3.5. Caracterización de la endocarditis

Las EI nativas representan el 59,3% de las endocarditis en el grupo de ancianos, y el 77,4% en los jóvenes. La prevalencia de EI protésica/DEIC en ancianos casi duplica la prevalencia en los jóvenes, (40,7% vs 22,6% p 0,000). Entre las EI protésicas, si bien en ambos grupos predomina la EI tardía, las EI protésicas precoces aparecen en una mayor proporción en los más ancianos (30,7% vs 20,5%, p0,003). **Figura 5.3.6 y 5.3.7. Tabla 5.3.9.**

En cuanto a la válvula afectada la aórtica fue la más frecuentemente implicada en ambos grupos sin diferencias entre ellos. La afectación de ambas válvulas, mitro-aórtica (20,9 vs12,9 %, p 0,034) y la afectación derecha (6,2% vs 0,9%, p 0,000) fueron más frecuentes en el grupo joven.

Figura 5.3.8.

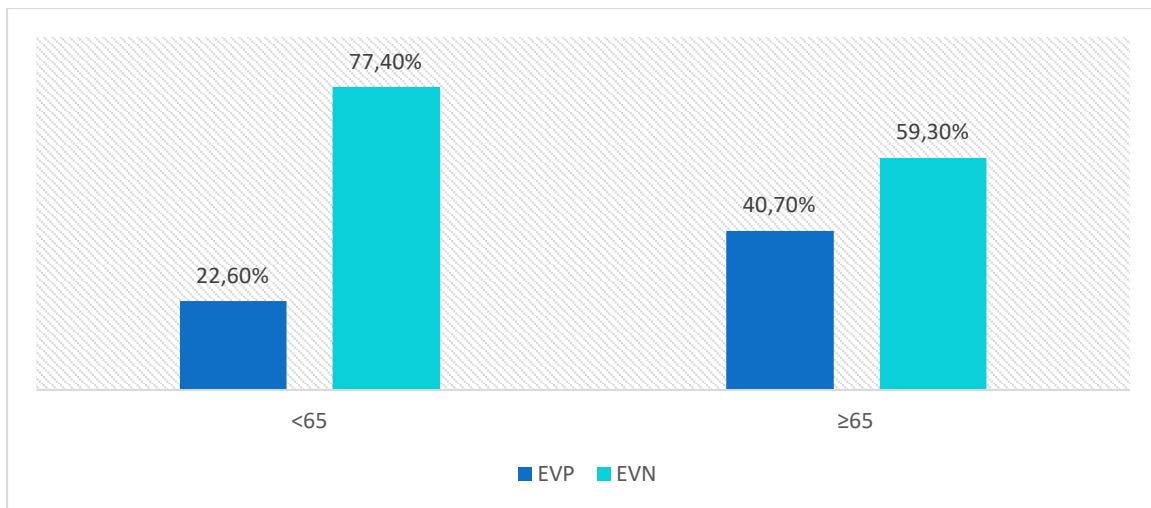


Figura 5.3.6. Distribución de EVP/EVN por grupos de edad

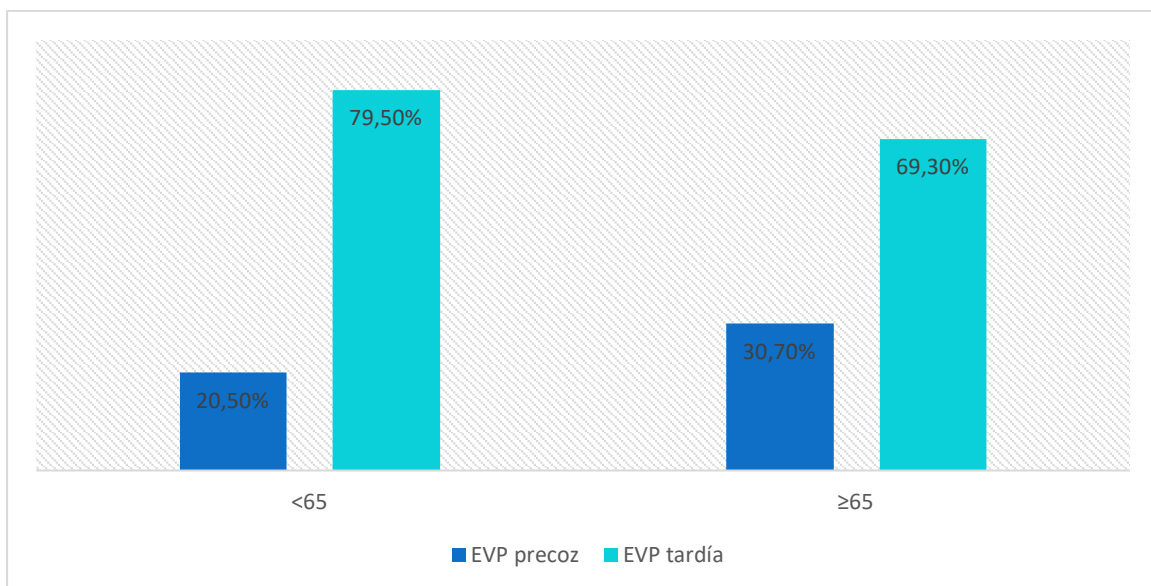


Figura 5.3.7. Distribución de EVP precoz/tardía por grupos de edad

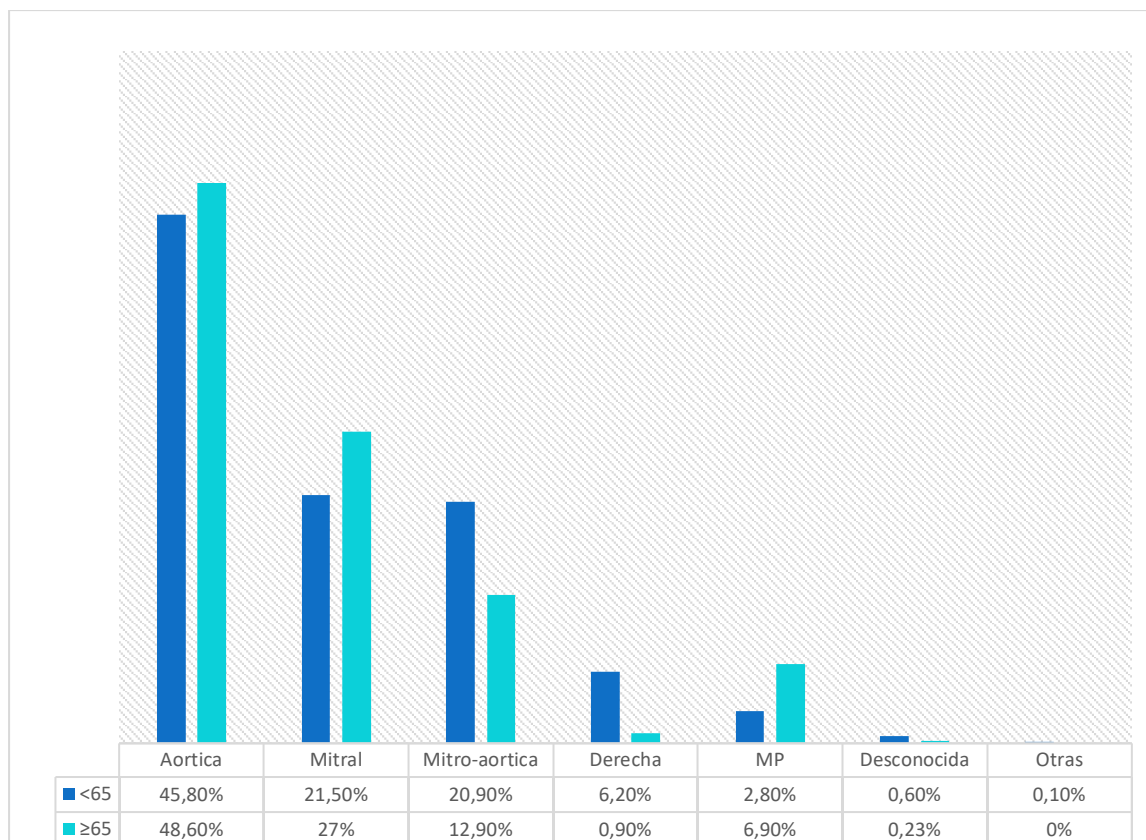


Figura 5.3.8. Distribución tipo de válvula afectada por grupos de edad

Tabla 5.3.9. Características de la EI

	Total N = 611	< 65 N = 177	≥ 65 N = 434	P
DUKES				
Definitiva	529 (86,6%)	159 (89,8%)	370. (85,3%)	0,132
Probable	82 (13,4%)	18 (10,2%)	64 (14,7%)	
EI				
Nativa	394 (64,5%)	137 (77,4%)	257 (59,3 %)	0,000
Protésica	217 (35,5%)	40 (22,6%)	177 (40,7%)	
EI protésica				
Precoz	62 (28,8%)	8 (20,5%)	54 (30,7%)	0,204
Tardía	153 (71,2%)	31 (79,5%)	122 (69,3%)	
Válvula afectada				
Mitral	156 (25,6%)	38 (21,5%)	117 (27,0%)	0,157
Aortica	296 (48,5%)	81 (45,8%)	211 (48,6%)	0,521
Mitro-aortica	96 (15,7%)	37 (20,9%)	56 (12,9%)	0,012
Derecha	20 (3,3%)	11 (6,2%)	4 (0,9%)	0,000

Marcapasos	34 (5,6%)	5 (2,8%)	30 (6,9%)	0,048
Desconocida	11 (1,8%)	1 (0,6%)	10 (2,3%)	0,142
Otras	2 (0,3%)	2 (1,1%)	0 (0,0%)	0.026

5.3.6. Diagnóstico por imagen

5.3.6.1. Ecocardiografía

Se realizó ETT en la práctica totalidad de los pacientes (99%). No fue diagnóstica en un porcentaje mayor en ancianos (22,4% vs 12,9%, p 0,008). En el grupo de mayor edad también es destacable que la ETT sólo, fue diagnóstica en una menor proporción de casos (17,5% vs 27,1%, p 0,007) y el ETE sólo, fue diagnóstica en un porcentaje mayor en ancianos (34,1% vs 25,9%, p 0,050).

En relación con los hallazgos ecocardiográficos las verrugas se encontraron en una proporción menor en los ≥ 65 . Si bien un elevado porcentaje de pacientes presentan disfunción valvular no hay diferencias entre ambos grupos de edad, aunque sí observamos diferencias en el grado de disfunción. El grado leve-moderado, es más frecuente en ancianos y el severo predomina en jóvenes. **Tabla 5.3.11**

La complicación paravalvular más frecuente fue el absceso, sólo o junto con otras complicaciones como fístula o dehiscencia, sin encontrar diferencias entre grupos. **Tabla 5.3.10**

El número de PET-TC realizados fue mayor en el grupo de ancianos. En aquellos casos en los que se realizó fue patológico en algo menos de la mitad.

Tabla 5.3.10. Características ecocardiográficas

	Total N = 611	< 65 N = 177	> 65 N = 434	P
Eco diagnóstico				
No diagnóstico	120 (19,6%)	23 (12,9%)	97 (22,4%)	0,008
ETT	124 (20,3%)	48 (27,1%)	76 (17,5%)	0,007
ETE	194 (31,8%)	46 (25,9%)	148 (34,1%)	0,050
Ambos	130 (21,3%)	45 (25,4%)	85 (19,5%)	0,109
Verrugas	456 (74,6%)	149 (84,2%)	307 (70,7%)	0,000
Disfunción valvular	399 (65,3%)	119 (67,2%)	279 (64,3%)	0,408
Grado disfunción				

leve/moderado	161 (26,4%)	41 (23,1%)	120 (27,6%)	0,098
moderado/severo	104 (17%)	30 (16,9%)	74 (17%)	0,253
severa	133 (21,8%)	48 (27,1%)	85 (19,5%)	0,040
Complicaciones paravalvulares	115 (18,8%)	35 (19,7%)	80 (18,4%)	0,700
Absceso	74 (12,2%)	23 (13%)	47 (10,8%)	0,446
Fístula	11 (1,8%)	1 (2,8%)	4 (5%)	0,657
Dehiscencia	7 (1,1%)	1 (2,8%)	6 (7,5%)	0,389
Otras	30 (4,9%)	10 (5,6%)	19 (4,4%)	0,502
PET		N = 9	N = 59	
No patológico	37 (6,1%)	4 (44,4%)	33 (55,9%)	0,519
Patológico	31 (5,1%)	5 (55,6%)	26 (44,1%)	0,105

5.3.7. Complicaciones relacionadas con la endocarditis

Dos tercios de los pacientes presentaron complicaciones relacionadas directamente con la EI. **Tabla 5.3.11. Figura 5.3.9**

La incidencia de shock fue similar y poco frecuente en ambos grupos (11,1% y 12,4% p 0,668), con pequeñas diferencias según el tipo, siendo más frecuente el cardiogénico en los ancianos y el séptico en los más jóvenes.

La insuficiencia cardiaca fue más prevalente en el grupo de ancianos siendo esta de grado más leve **Tabla 5.3.11.**

Los embolismos son menos frecuentes en ancianos. No hay diferencias en cuanto a la localización. **Figura 5.3.10**

Las complicaciones osteoarticulares aparecen en ambos grupos en una proporción similar (23,8% vs 18,2% p 0,162). Sin embargo, en ancianos hay un predominio de la osteoartritis del esqueleto axial (12,4% vs 6,8%, p0,040). **Figura 5.3.11**

Tabla 5.3.11 Complicaciones

	Total N=611	<65 N= 177	≥65 N=434	P
Complicaciones	411 (67,3%)	123 (69,5%)	288 (66,3%)	0,454
Shock	70 (11,5%)	22 (12,4%)	48 (11,1%)	0,629
Cardiogénico	35 (5,7%)	8 (4,5%)	27 (6,2%)	0,411
Séptico	32 (5,2%)	14 (7,9%)	18 (4,1%)	0,058
Ambos	3 (0,5%)	0	3 (0,7%)	
ICC	187 (30,6%)	42 (23,7%)	145 (33,4%)	0,018
Grado ICC				
I-II	91 (14,9%)	18 (10,1%)	73 (16,8%)	0,036
III-IV	96 (15,7%)	24 (13,5%)	72 (16,5%)	0,350
Bloqueo	52 (8,5%)	14 (8,0%)	38 (8,7%)	0,733
Embolismos	218 (35,7%)	74 (42,0%)	144 (33,3%)	0,043
Cerebral	83 (13,6%)	24 (13,5%)	59 (13,6%)	0,990
Otras	83 (13,6%)	30 (16,9%)	53 (12,2%)	0,121
Cerebral y otras	50 (8,2%)	19 (10,7%)	31 (7,1%)	0,139
Aneurisma	8 (0,8%)	1 (0,6%)	1 (0,2%)	0,510
Artritis/espondilitis	135 (22,1%)	32 (18,1%)	103 (23,7%)	0,162
Artritis	57 (9,3%)	16 (9%)	41 (9,4%)	0,875
Espondilitis	66 (10,8%)	12 (6,8%)	54 (12,4%)	0,040
Ambas	12 (2,0%)	4 (2,3%)	8 (1,8%)	0,736

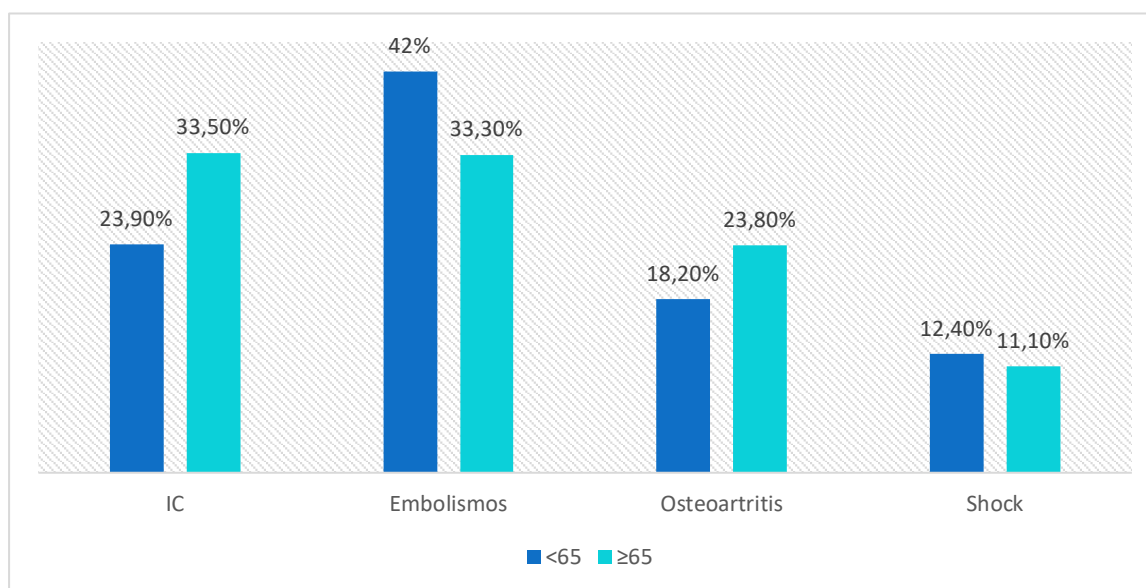


Figura 5.3.9. Distribución de las complicaciones de EI por grupos de edad.

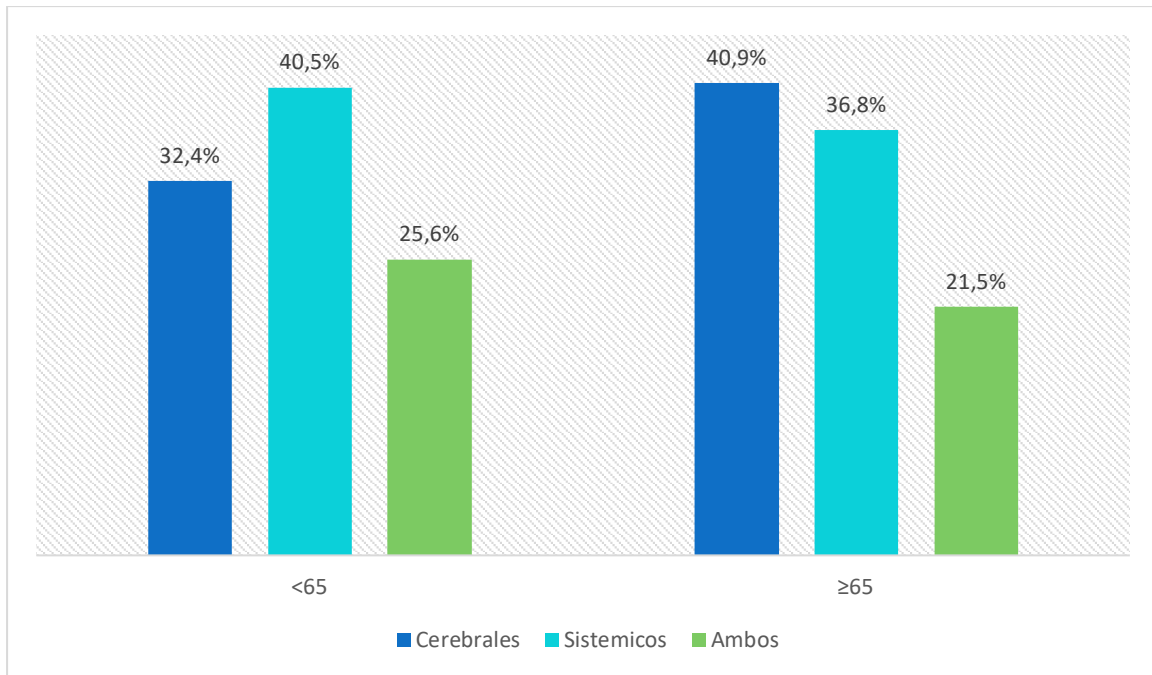


Figura 5.3.10. Distribución de tipo de embolismos sobre el total de embolismos por grupos de edad

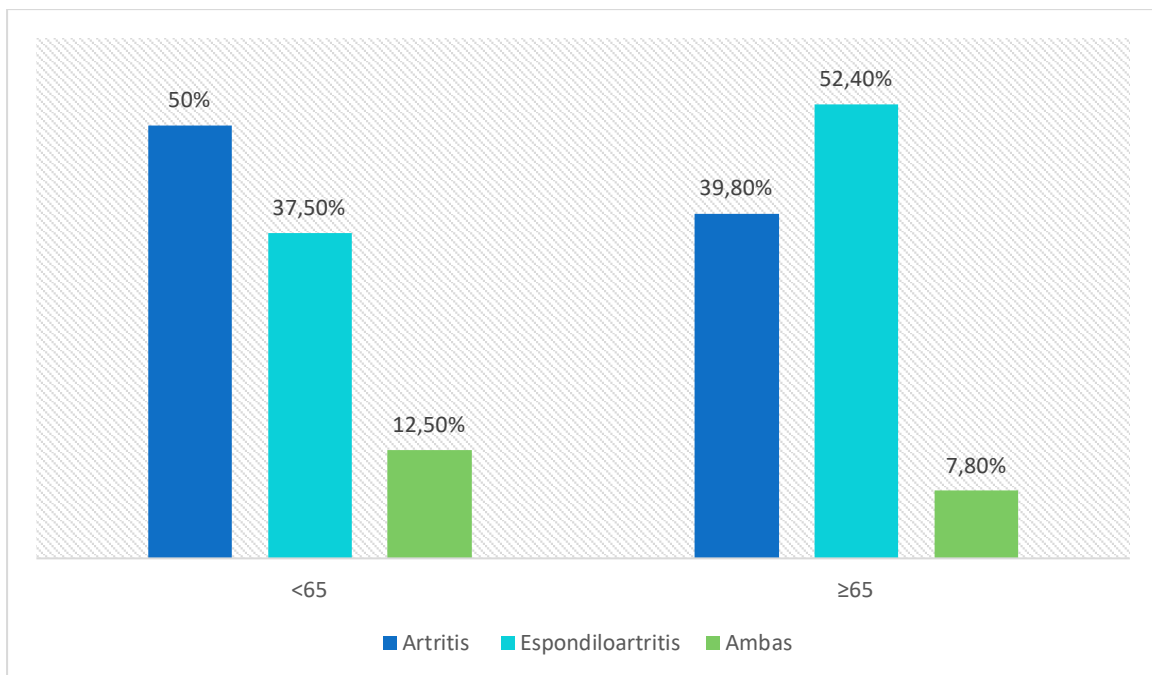


Figura 5.3.11. Distribución de complicaciones osteoarticulares sobre el total de complicaciones osteoarticulares por grupos de edad

5.3.8. Tratamiento quirúrgico

La proporción de pacientes con indicación de cirugía fue similar en ambos grupos.

Durante el ingreso se operaron más los más jóvenes. No encontramos diferencias entre grupos en relación con pacientes que tenían indicación quirúrgica y que no fueron intervenidos. **Figura 5.3.12**

Los motivos de la indicación quirúrgica difieren algo según la edad. La insuficiencia valvular aórtica severa fue más frecuente en los jóvenes mientras que la retirada de dispositivos intracardiacos fue más frecuente en ancianos. No encontramos diferencias entre otras indicaciones. **Tabla 5.3.12. Figura 5.3.13**

La cirugía durante el seguimiento fue también mayor en los jóvenes.

El porcentaje de pacientes que tenían indicación de cirugía y no se realizó fue similar en ambos grupos, pero las causas que motivaron esta decisión fueron diferentes. Los pacientes que no se intervinieron tenían un índice de comorbilidad de Charlson mayor (3,83 vs 1,76 en < 65 años y 5,74 vs 4,3 en los \geq 65 años). En ambos grupos la comorbilidad fue la principal causa por la que no se realizó la intervención. La comorbilidad que determinó esta decisión fue diferente entre ambos grupos, siendo el cáncer la más frecuente en jóvenes mientras que el deterioro cognitivo lo fue en los ancianos. **Tabla 5.3.12**

Los pacientes que no tenían indicación quirúrgica tenían menos complicaciones relacionadas con el EI que los que sí la tenían.

No se encontraron diferencias en relación con la cirugía entre las endocarditis comunitarias y nosocomial.

Entre los pacientes con endocarditis sobre válvula protésica la indicación de cirugía fue mayor. De los pacientes con indicación quirúrgica un 15% en los <65 y un 18,9% en los \geq 65 a pesar de tener indicación de cirugía no se realizó. Fueron intervenidos un 19,2%% de los jóvenes y un 13,1% de los mayores. **Figura 5.3.14**

Tabla 5.3.12. Cirugía

	< 65 N = 177	\geq 65 N = 434	P
Cirugía			

No indicación	121 (68,4%)	305 (70,3%)	0,640
Indicada no hecha	22 (12,4%)	63 (14,5%)	0,499
Si durante ingreso	34 (19,2%)	57 (13,1%)	0,055
Traslado	46 (26,1%)	72 (16,6%)	0,007
Motivo indicación cirugía			
IC	11 (6,2%)	26 (6%)	0,916
Sepsis	5 (2,8%)	8 (1,8%)	0,445
Absceso	8 (4,5%)	13 (3%)	0,348
Insuficiencia AO severa	16 (9%)	21 (4,8%)	0,048
Embolismos	2 (1,1%)	2 (0,5%)	0,352
Más de una1	8 (4,5%)	24 (5,5%)	0,611
MP	3 (1,7%)	22 (5,1%)	0,056
Motivo por el que no se realizó cirugía indicada			
ACV	2 (1,1%)	6 (1,4%)	0,803
Complejidad técnica	0 (0,0%)	8 (1,8%)	0,069
Shock	2 (1,1%)	9 (2,1%)	0,426
Co-morbilidad	9 (5,1%)	39 (8,9%)	0,104
Exitus	3 (1,7%)	4 (0,9%)	0,415
Mejoría	4 (2,3%)	0	0,001
Cirugía durante seguimiento	37 (20,9%)	39 (8,9%)	0,000

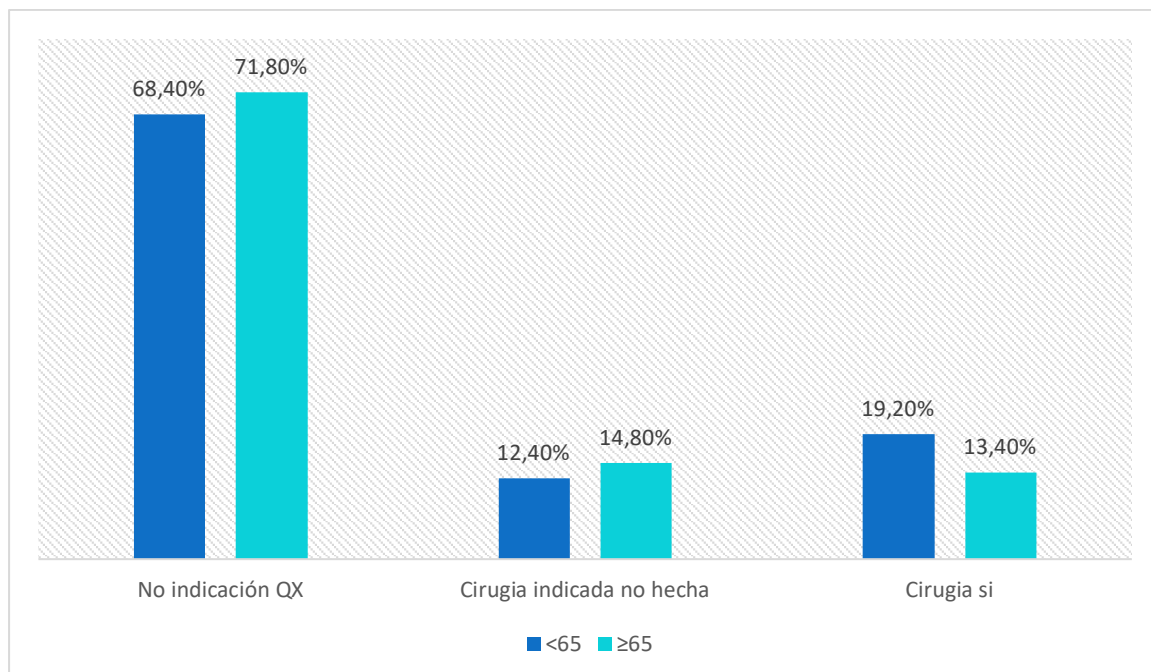


Figura 5.3.12. Distribución de indicación y realización de cirugía durante el ingreso

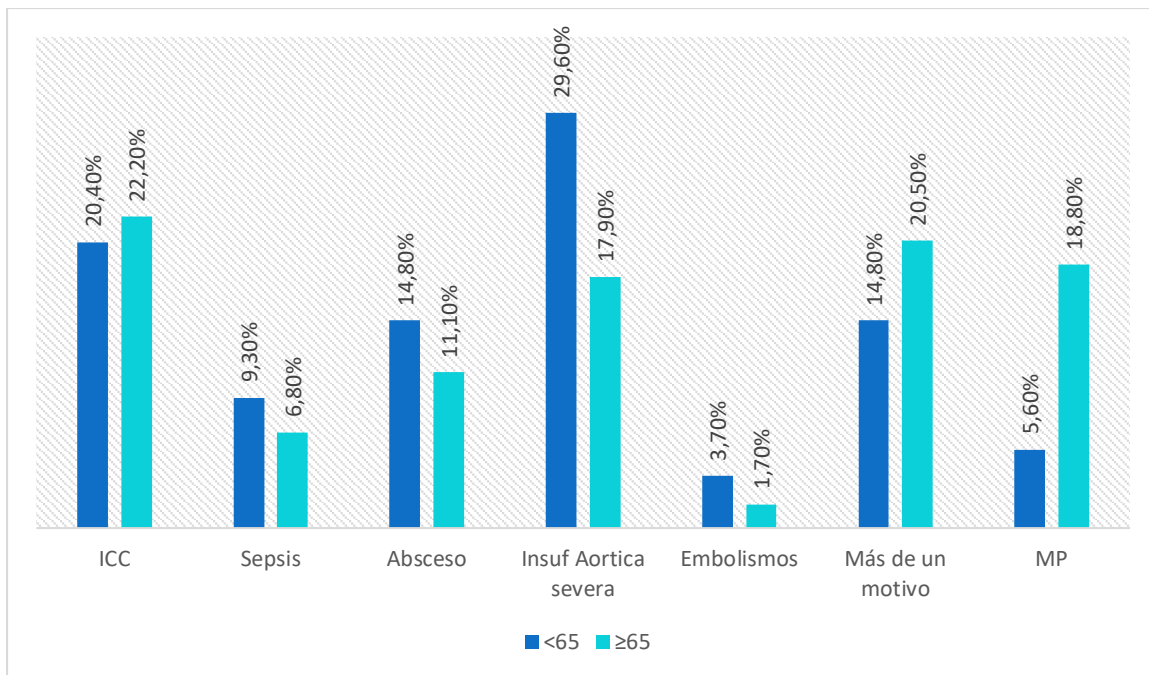


Figura 5.3.13. Motivos de indicación quirúrgica sobre el total de indicaciones por grupos de edad

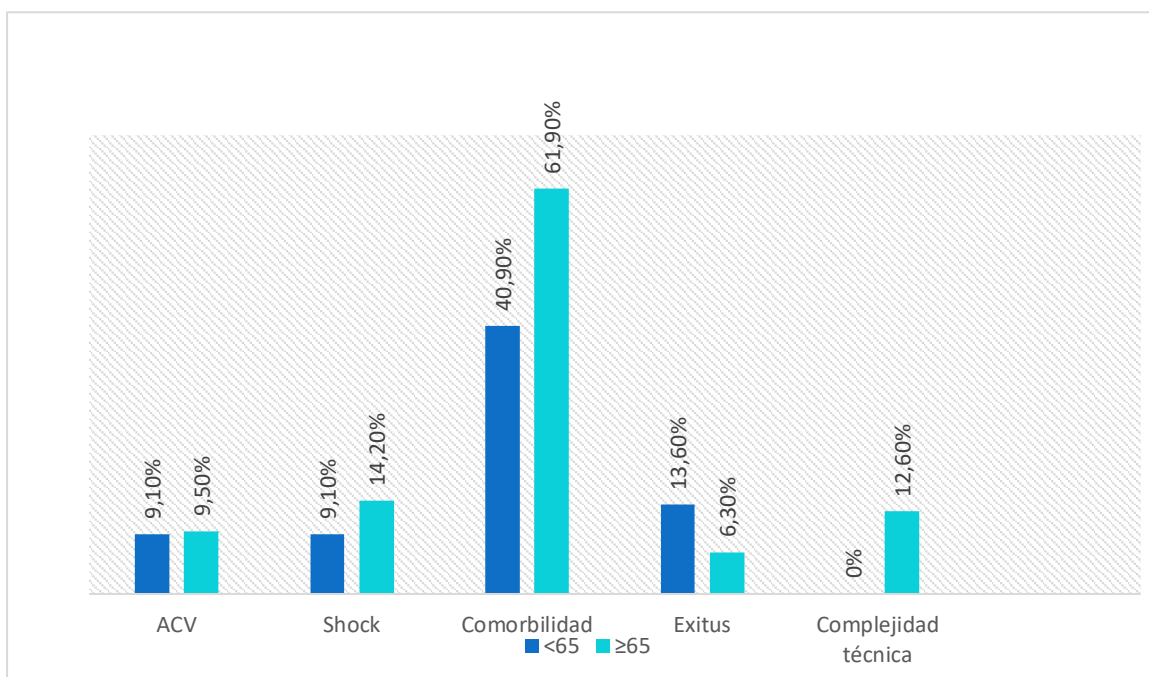


Figura 5.3.14. Motivo de no realización de cirugía indicada sobre el total de pacientes con indicación de cirugía no hecha

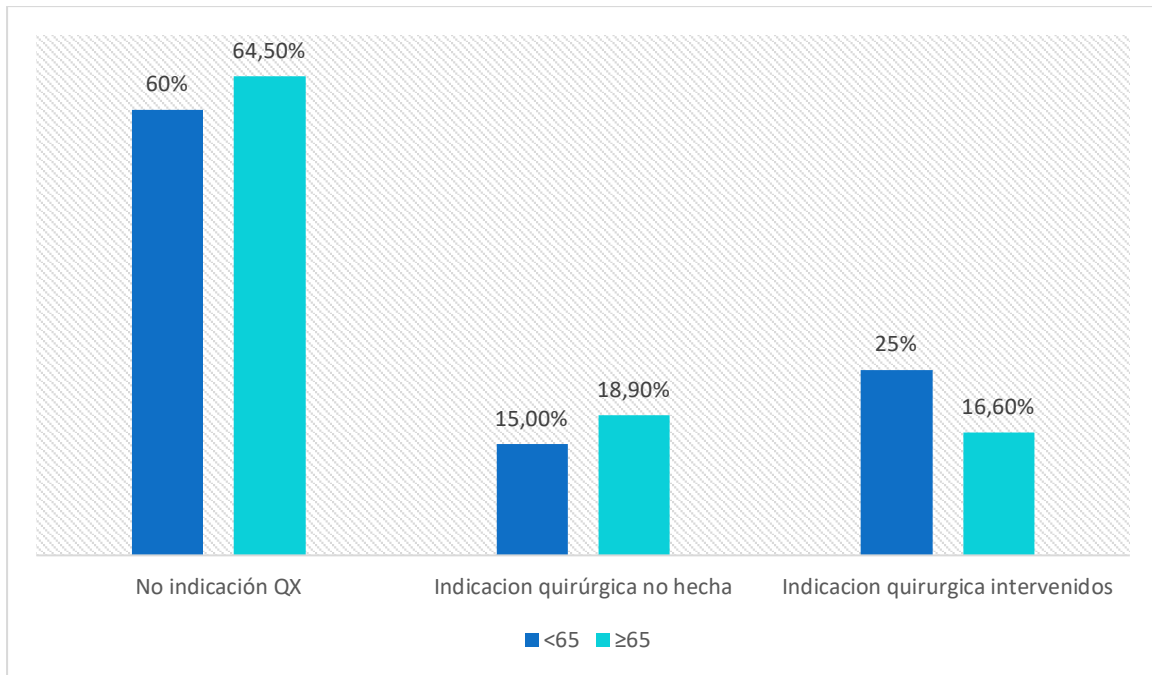


Figura 5.3.15 Indicación y cirugía en EVP

5.3.9. Pronóstico

La mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambos grupos. La principal causa de muerte en ancianos durante el ingreso fue la ICC, mientras que en los jóvenes fueron los embolismos. La mortalidad al año es mayor en el grupo de ancianos. **Tabla 5.3.13. Figura 5.3.16.**

La recurrencia/recidiva apareció en un porcentaje similar en ambos grupos de edad. **Tabla 5.3.13**

Analizamos la mortalidad según si tenían indicación de cirugía y si fueron intervenido o no. No encontramos diferencias en la mortalidad entre los que no tenían indicación de cirugía. En el grupo de pacientes que tenían indicación de cirugía y no se realizó la mortalidad fue elevada en ambos grupos, de 41% vs 37% y significativamente mayor en los ancianos que se operaron 26,3% respecto a los jóvenes 15%. **Figura 5.3.17**

Tabla 5.3.13. Mortalidad

	<65 N= 177	≥65 N=434	P
EXITUS ingreso	31 (17,5%)	87 (20%)	0,472

Exitus año	16 (9%)	65 (14,9%)	0,049
Recurrencia	9 (5%)	23 (5,3%)	0,913
Recidiva	4 (2,3%)	17 (3,9%)	0,307

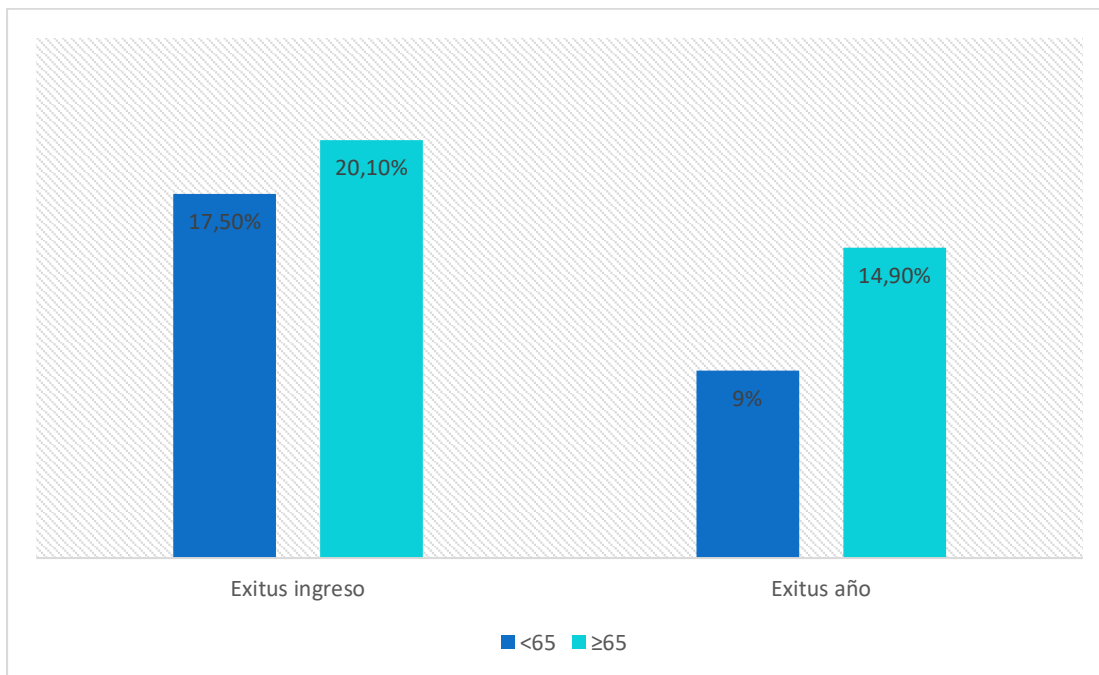


Figura 5.3.16. Mortalidad durante el ingreso y al año por grupos de edad

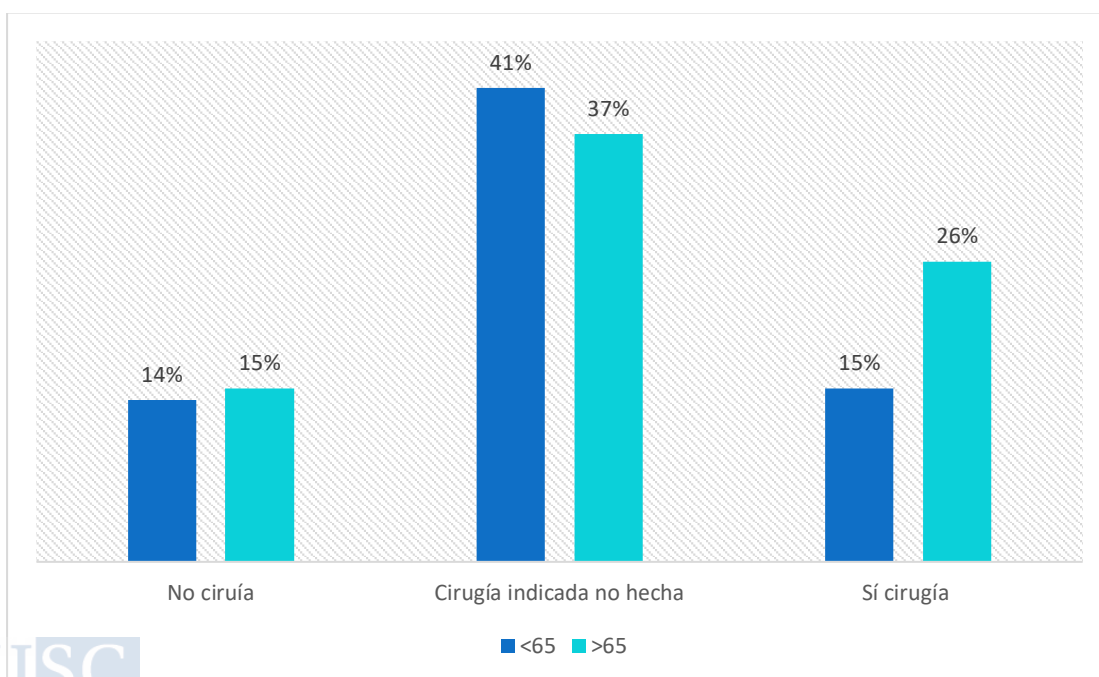


Figura 5.3.17. Mortalidad según indicación/realización de cirugía

5.4. CARACTERÍSTICAS DE LA EI EN OCTOGENARIOS

5.4.1 Características epidemiológicas

De los 611 casos, 154 (25%) tenían 80 o más años. Si analizamos el número de casos octogenarios/año a lo largo del periodo de estudio se observa un incremento progresivo de los episodios. **Figura 5 4.1**

Las 3/4 partes acontecieron en los últimos 11 años. En el último oncenio el número de episodios en octogenarios se aproxima al de los ancianos “jóvenes”. **Figura 5.4.2 y figura 5.4.3.**

Las mujeres fueron más frecuentes en el grupo de octogenarios 33,1% vs 20,7%, (p 0,004). La edad media fue de 84,6 años sin diferencias por sexos (hombres 84,6±3,7 vs mujeres 84,55 ±3,5).

Una cuarta parte de los episodios, fueron de adquisición nosocomial sin diferencias entre grupos. Respecto a los más jóvenes se observa menos ingresos en UCI (11,8% vs 3,9%, p 0,005). La puerta de entrada fue similar en ambos grupos (24,8% vs 29,8%, p 0,304) excepto en el foco dentario, menos frecuente en los octogenarios (0,6% vs 5,7%, p 0,009).

Un porcentaje mayor de los muy ancianos presenta cardiopatía predisponente, 96,1% vs 86,8%, p0,001. La valvulopatía degenerativa y los dispositivos intracardiacos fueron más prevalentes en octogenarios (48,1% vs 35,7%, p0,012, 15,6% vs 6,1% p 0,001). En la **figura 5.4.4** se expone la distribución de cardiopatía predisponente (Tabla 4.1)

Respecto a las comorbilidades presentan un elevado índice de Charlson. Las más frecuentes fueron la ERC (31,2% vs 20,4% p 0,012), y el cáncer (22,1% vs 14,6% p 0,050). El etilismo y la cirrosis fueron menos prevalentes (15% vs 6,5%, p 0,009, 5% vs 1,3% p 0,057). (Tabla 4.2)

Tabla 5.4.1: características epidemiológicas en octogenarios

	Total N = 611	65 - 79 N = 280	≥80 N = 154	p
Edad (media ± DS)	69,12 ± 15,3		84,64 ± 3,7	
Nº episodios/por década				
1987-2000	108 (17,7%)	47 (16,8%)	6 (3,9%)	
2001-2011	205 (33,5%)	108 (38,6%)	35 (22,7%)	
2012-2022	298 (48,8%)	125 (44,6%)	113 (73,8%)	
Sexo				
Varón	468 (76,6%)	222 (79,3%)	103 (66,9%)	0,004

Mujer	143 (23,4%)	58 (20,7%)	51 (33,1%)	
Residencia				
Rural	361 (59,1%)	89 (31,8%)	63 (41%)	0,050
Urbana	248 (40,6%)	191(68,2%)	90 (58,8%)	
Adquisición				
Comunitaria	479 (78,4%)	214 (76,4%)	116 (75,3%)	0,796
Nosocomial	132 (21,6%)	66 (23,6%)	38 (24,7%)	
Servicio ingreso				
Infeciosas	397 (65%)	175 (62,5%)	98 (63,6%)	0,814
MI	75 (12,3%)	40 (14,3%)	23 (14,9%)	0,854
UCI	61 (10%)	33 (11,8%)	6 (3,9%)	0,005
Otras	77 (12,6%)	32 (11,4%)	27 (7,5%)	0,075
Factores predisponentes	174 (28,8%)	82 (29,8%)	38 (24,8%)	0,304
Dental	30 (4,9%)	16 (5,7%)	1 (0,6%)	0,009
Catéter	72 (11,8%)	28 (10%)	17 (11%)	0,734
Urológico	26 (4,3%)	14 (5%)	9 (5,8%)	0,707
Digestivo	17 (2,8%)	10 (12,2%)	5 (13,2%)	0,859
Otros	29 (4,7%)	14 (17,1%)	6 (15,8%)	0,599
Cardiopatía conocida	491 (61%)	186 (66,4%)	113 (73,4%)	0,134
Cardiopatía predisponente	491 (80,4%)	243 (86,8%)	148 (96,1%)	0,001
Congénita	28 (4,6%)	4 (1,4%)	1 (0,6%)	0,466
Prolapso mitral	38 (6,2%)	19 (6,8%)	8 (5,2%)	0,511
Degenerativa	200 (32,7%)	100 (35,7%)	74 (48,1%)	0,012
Prótesis	176 (28,8%)	98 (35%)	43 (27,9%)	0,132
Dispositivos	46 (7%)	17 (6,1%)	24 (15,6%)	0,001
El previa	25 (4,1%)	7 (2,5%)	7 (4,5%)	0,248
Otras	25 (4,1%)	1 (0,4%)	0	0,457

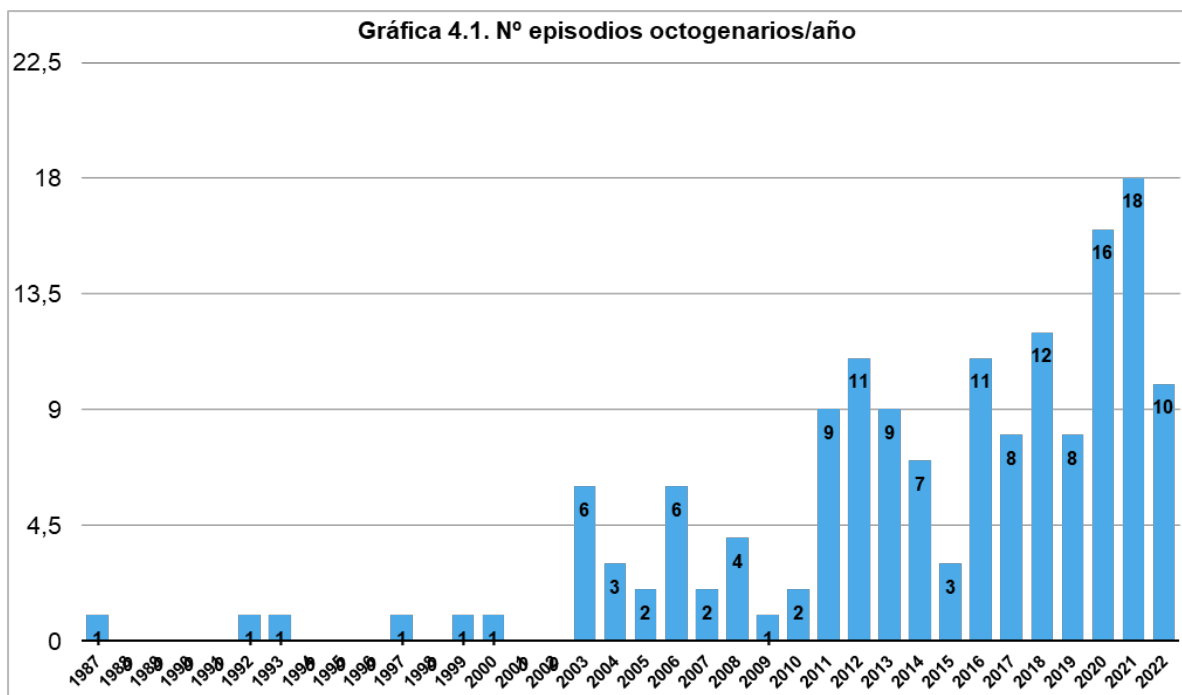


Figura 5.4.1. Número de episodio de endocarditis en octogenarios año

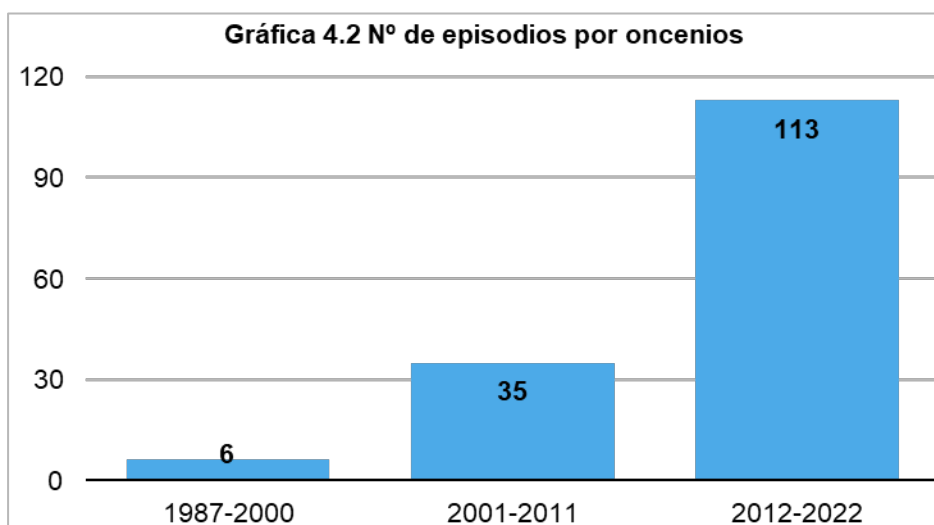


Figura 5.4.2 Número episodios endocarditis octogenrios por oncenios

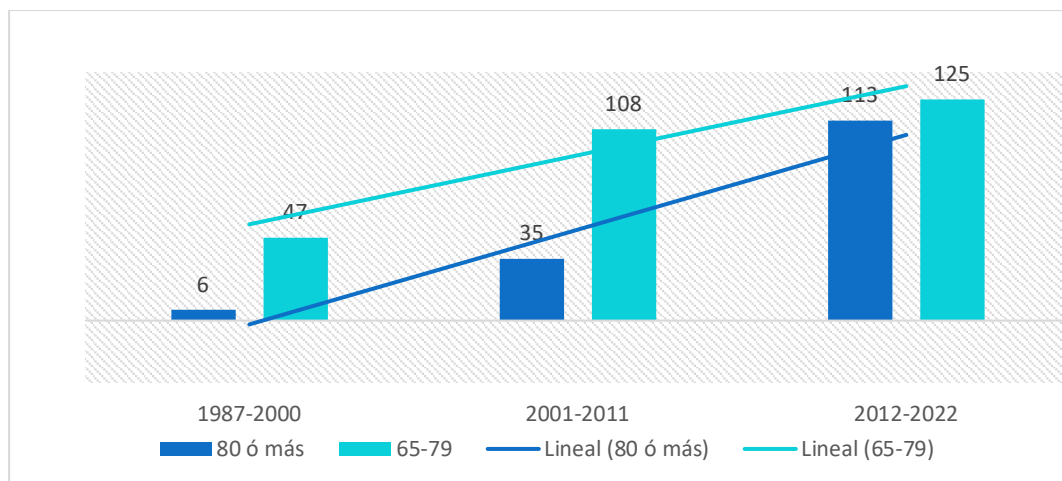


Figura 5.4.3. Número de episodios en ancianos jóvenes (65-79 años) y muy ancianos (≥ 80 años)

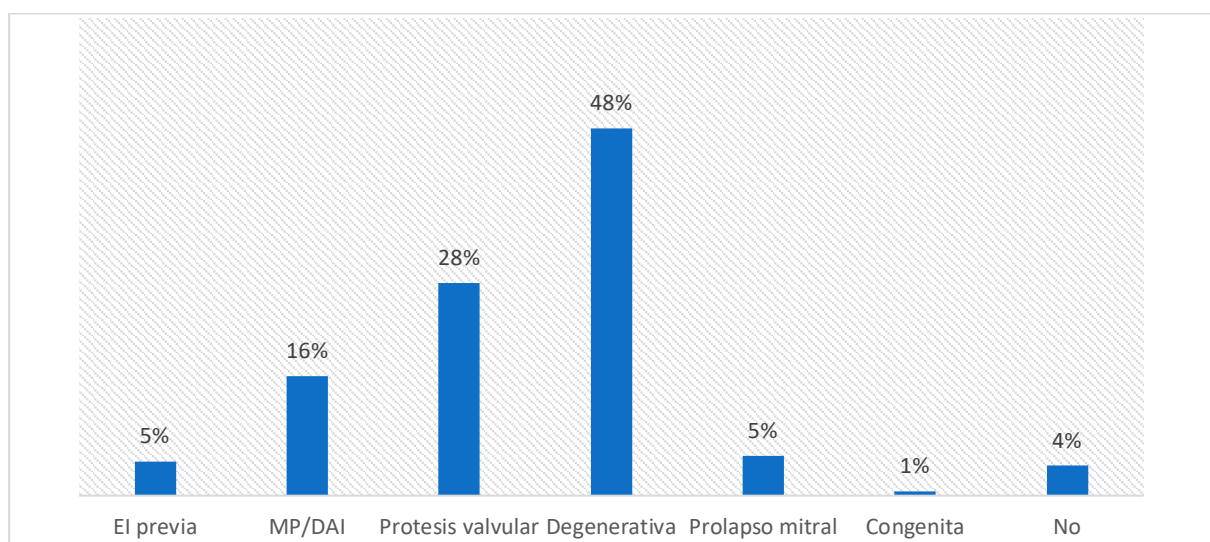


Figura 5.4.4. Distribución de cardiopatía predisponente en octogenarios

Tabla 5.4.2 Comorbilidad en octogenarios

	Total N = 611	65 - 79 N = 280	≥ 80 N = 154	P
Charlson	4,65			
DM	176 (28,8%)	95 (33,9%)	50 (32,5%)	0,758
IRC	122 (20%)	57 (20,4%)	48 (31,2%)	0,012
Cáncer	90 (14,7%)	41 (14,6%)	34 (22,1%)	0,049
Cáncer sólido	72 (11,2%)	36 (12,9%)	26 (16,9%)	0,251
Cáncer hematológico	19 (3,1%)	5 (1,8%)	8 (5,2%)	0,046
Inmunosupresión	59 (9,7%)	24 (8,6%)	18 (11,7%)	0,293
Etilismo	101 (16,5%)	42 (15,0%)	10 (6,5%)	0,009
Hepatopatía	70 (11,5%)	25 (8,9%)	7 (4,5%)	0,095
Cirrosis	33 (5,4%)	14 (5%)	2 (1,3%)	0,050

EPOC		38 (13,6%)	15 (9,7%)	0,243
FA	85 (13,1%)	41 (14,6%)	37 (24%)	0,014

5.4.2. Microbiología

Los *Streptococcus spp* constituyeron el grupo etiológico más frecuente, siendo responsables de más del 50% de los episodios en octogenarios. *Streptococcus bovis* (27,3%) y *Streptococcus viridans* (22,7%) fueron los microorganismos causales más frecuentes, seguido de *S.aureus* y SCoN responsable de un 15% de los casos cada uno de ellos (**tabla 5.4.3**). Cuando se compara con los ancianos jóvenes no encontramos diferencias significativas. El porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina fue significativamente más frecuente con la edad, 17,4% vs 7,8% p ,0.000. El 100% de las EI enterococicas se debieron a *Enterococcus faecalis* sin diferencias entre grupos.

En la **figura 5.4.5** se especifican las etiologías más frecuentes.

Tabla 5.4.3. Etiología microbiológica por grupos de edad

	65-79 N=280	≥80 N=154	P
<i>Streptococcus bovis</i>	61 (21,8%)	42 (27,3%)	0,198
<i>Streptococcus viridans</i>	52 (18,6%)	35 (22,7%)	0,300
<i>Streptococcus beta hemolítico</i>	11 (3,9%)	4 (2,6%)	0,467
<i>Enterococcus spp</i>	44 (15,7%)	19 (12,3%)	0,339
<i>Staphylococcus aureus</i>	56 (20,0%)	23 (14,9%)	0,190
SCoN	36 (12,9%)	23 (14,9%)	0,545
HACEK	4 (1,4%)	1 (0,6%)	0,466
BGN	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0,667
Cultivos negativos	3 (1,1%)	2 (1,3%)	0,831
Cándida	5 (1,8%)	0 (0%)	0,095
Polimicrobiana	3 (1,1%)	0 (0%)	0,197

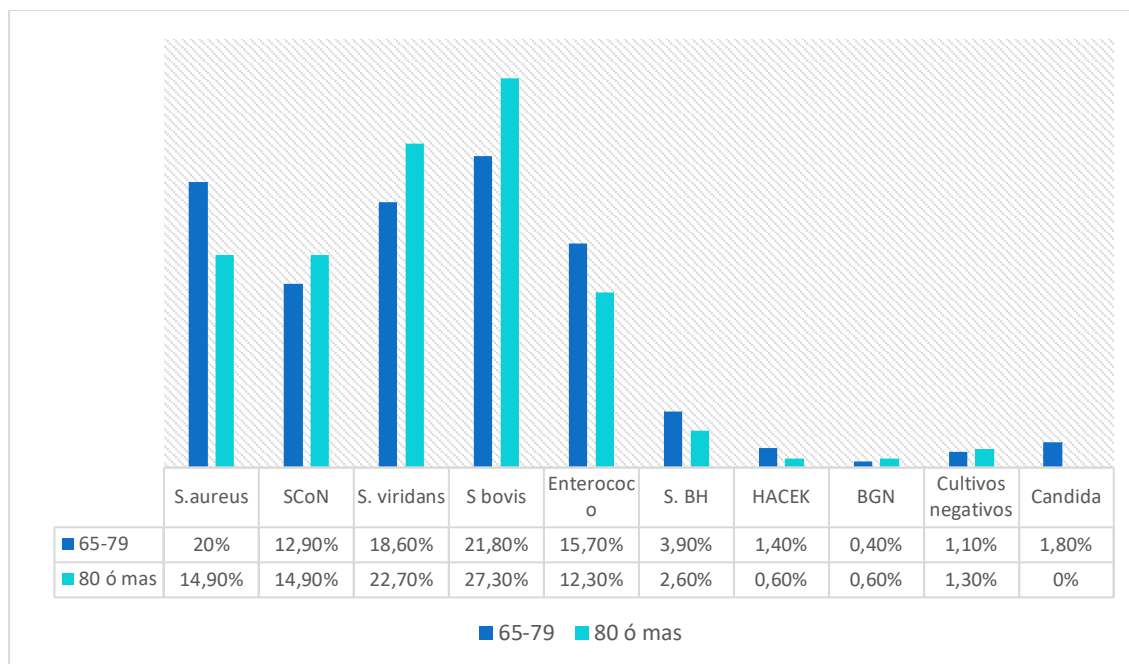


Figura 5.4.5. Distribución microbiológica por grupos de edad

5.4.3. Características clínicas y analíticas

Los octogenarios presentan a su ingreso menos fiebre, 73,4% vs 81,8% (p 0,040), menos lesiones cutáneas 3,2% vs 10% (p 0,011), pero más síndrome tóxico (15,6% vs 8,6% p 0,036). (Tabla 5.4.4)

No hay diferencias relevantes en cuanto a los parámetros analíticos.

Tabla 5.4.4 Características clínicas y analíticas

	65 - 79 N = 280	≥ 80 N = 154	
Síndrome tóxico	144 (51,4%)	57 (37%)	0,003
Fiebre a su ingreso	229 (81,8%)	113 (73,4%)	0,040
Soplo cardiaco	205 (73,2%)	108 (70,1%)	0,492
Lesiones cutáneas	28 (10,0%)	5 (3,2%)	0,011
Hepatoesplenomegalia	19 (6,8%)	10 (6,5%)	0,907
Motivo de ingreso			
Fiebre	83 (29,6%)	44 (28,6%)	0,814
S Tóxico	25 (8,9%)	24 (15,6%)	0,036
Fiebre + S tóxico	59 (21,1%)	25 (16,2%)	0,222
Neurológico	14 (5,0%)	8 (5,2%)	0,929
Cardiológico	31 (11,1%)	9 (5,8%)	0,071
Hemocultivos +	20 (7,1%)	18 (11,7%)	0,108
Otros	48 (17,1%)	25 (16,2%)	0,808
Anemia	186 (66,4%)	112 (72,7%)	0,193
PCR	181 (64,6%)	124 (80,5%)	0,30
FR	44 (15,7%)	28 (18,1%)	0,650
Insuficiencia renal al ingreso	72 (25,7%)	45 (29,2%)	0,559
Hipoalbuminemia	117 (41,7%)	101(65,5%)	0,000

5.4.4. Tipo de afectación valvular y hallazgos ecocardiográficos

La endocarditis sobre prótesis y dispositivos intracardiacos representa el 41,6% de las endocarditis. No hay diferencias entre la prevalencia de endocarditis sobre prótesis y dispositivos intracardiacos entre grupos. La válvula aortica es la afectada con más frecuencia en ambos grupos.

En los octogenarios se objetivan menos verrugas (64,9% vs 73,9%, p 0,040). Si bien no hay diferencias en relación a la presencia de disfunción valvular (62,5% vs 67,5%, p 0,423), sí que la encontramos en el grado, la disfunción leve predomina en octogenarios (47,1% vs 40,6%, p0,000) y la grave en ancianos jóvenes (34,3% vs 24%, p 0,000). La ecocardiografía es menos resolutiva en los muy ancianos, no fue diagnóstica en un mayor porcentaje de los octogenarios, 29,2% vs 18,6%, p 0,010. **Tabla 5.4.5**

Tabla 5.4.5, Tipo de EI. Hallazgos ecocardiográficos

	Total N = 611	65 - 79 N = 280	≥ 80 N = 154	P
Tipo				
Nativa	394 (64,5%)	167 (59,6%)	90 (58,4%)	0,807
Protésica	217 (35,5%)	113 (40,4%)	64 (41,6%)	
Tiempo				
El precoz	62 (28,6%)	39 (34,5%)	14 (21,8%)	0,100
El tardía	153 (70,5%)	74 (65,5%)	48 (75,0%)	
Válvula afectada				
Mitral	156 (25,6%)	74 (26,4%)	43 (27,9%)	0,737
Aortica	296 (48,5%)	143 (51,1%)	68 (44,2%)	0,167
Mitro-aortica	96 (15,7%)	34 (12,1%)	22 (14,3%)	0,524
Derecha	20 (3,3%)	5 (1,8%)	2 (1,3%)	0,342
MP	34 (5,6%)	18 (6,4%)	12 (7,8%)	0,592
Desconocida	11 (1,8%)	6 (2,1%)	4 (2,6%)	0,762
Otras (seno valsalva)	2 (0,3%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0,293
Verrugas	456 (74,6%)	207 (73,9%)	100 (64,9%)	0,040
Disfunción valvular	399 (65,3%)	175 (62,5%)	104 (67,5%)	0,423
Grado disfunción				
leve/moderado	161 (40,4%)	71 (40,6%)	49 (47,1%)	0,000
moderado/severo	104 (17,0%)	44 (25,1%)	30 (28,8%)	0,318
Severa	133 (33,3%)	60 (34,3%)	25 (24,0%)	0,000
Complicaciones paravalvulares	115 (18,8%)	57 (20,4%)	23 (14,9%)	0,166
Absceso	74 (12,1%)	34 (12,1%)	14 (9,1%)	0,332
Fístula	11 (1,8%)	2 (0,7%)	2 (1,3%)	0,546
Dehiscencia	7 (1,1%)	6 (2,1%)	0 (0%)	0,067
Pseudoaneurisma	30 (4,9%)	23 (8,2%)	6 (3,9%)	0,084
Absceso + Fístula		3 (1,1%)	1 (0,6%)	0,659
Eco diagnóstico				
ETT	124 (20,3%)	52 (18,6%)	24 (15,6%)	0,433
ETE	194 (31,8%)	97 (34,6%)	51 (33,1%)	0,748
Ambos	130 (21,3%)	59 (21,1%)	26 (16,9%)	0,292
No diagnóstico	120 (19,6%)	52 (18,6%)	45 (29,2%)	0,010
PET				
No patológico	37 (6,1%)	20 (52,6%)	17 (56,7%)	0,813
Patológico	31 (5,1%)	13 (46,4%)	13 (43,3%)	

5.4.5. Complicaciones de la EI

No hay diferencias en cuanto a la proporción de pacientes que presentan complicaciones relacionadas con la endocarditis. Los embolismos fueron menos frecuentes en los octogenarios (26% vs 37,1%, p 0,020). La ICC fue una complicación más frecuente en los muy ancianos sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa (38,9% vs 30,4% p 0,062), sin encontrar diferencias en el grado de insuficiencia cardiaca. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la presentación de complicaciones osteoarticulares, ni en el tipo de afectación osteoarticular. (Tabla 5.4.6, Figura 5.4.6)

Tabla 5.4.6. Complicaciones relacionadas con al EI entre grupos de ancianos

	Total N = 611	65-79 N = 280	≥80 N =154	P
Complicaciones		193 (68,9%)	95 (61,6%)	0,150
Shock	70 (11,5%)	36 (12,9%)	12 (7,8%)	0,114
Cardiogénico	35 (5,7%)	18 (6,4%)	9 (5,8%)	0,809
Séptico	32 (5,2%)	17 (6,1%)	1 (0,6%)	0,006
Ambos	3 (0,5%)	1 (0,4%)	2 (1,3%)	0,257
ICC	187 (30,6%)	85 (30,4%)	60 (38,9%)	0,062
Grado ICC				
I-II	91 (14,9%)	43 (15,4%)	30 (19,4%)	0,944
III-IV	96 (15,7%)	42 (15,0%)	30 (19,4%)	
Bloqueo	52 (8,5%)	25 (9%)	13 (8,4%)	0,871
Embolismos	218 (35,7%)	104 (37,1%)	40 (26,0%)	0,020
Cerebral	83 (13,6%)	42 (15%)	18 (11,7%)	0,338
Otras	83 (13,6%)	40 (14,3%)	13 (8,4%)	0,075
Cerebral y otras	50 (8,2%)	22 (7,9%)	8 (5,2%)	0,295
Aneurisma	8 (1,3%)	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0,667
Artritis/espondilitis	135 (22,1%)	67 (23,9%)	36 (23,4%)	0,926
Artritis	57 (9,3%)	29 (10,3%)	12 (7,8%)	0,382
Espondilitis	66 (10,8%)	32 (11,4%)	22 (14,3%)	0,388
Ambas	12 (2,0%)	6 (2,1%)	2 (1,3%)	0,526

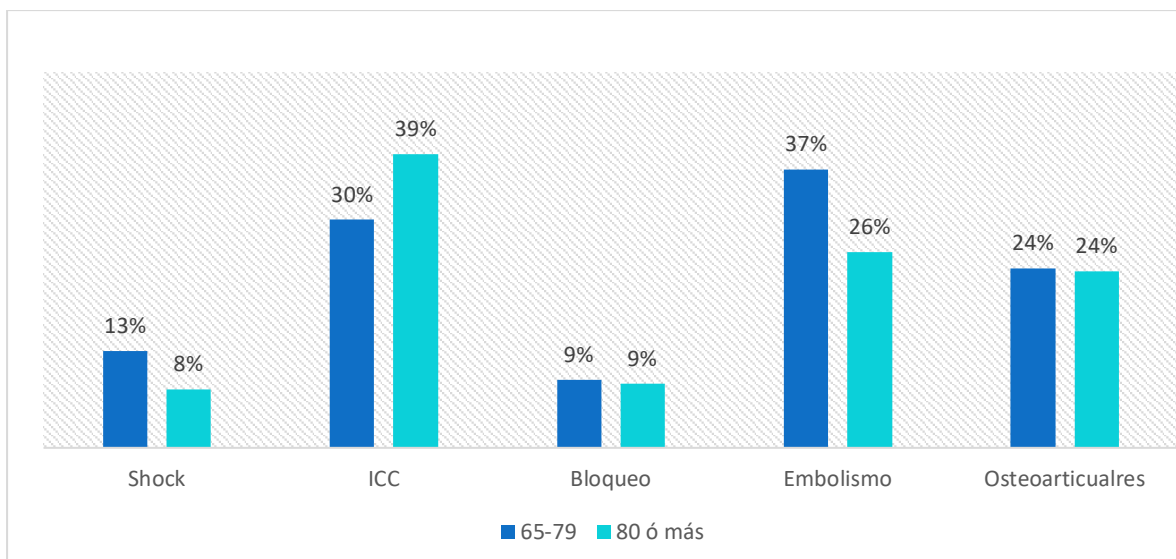


Figura 5.4.6. Distribución de complicaciones por grupos de ancianos

5.4.6 Tratamiento quirúrgico. Mortalidad

Aunque se estableció indicación de cirugía de forma similar en ambos grupos (26% vs 31,8%, p 0,205), los octogenarios se operaron con menos frecuencia (6,5% vs 16,7%, p0,002).

La insuficiencia cardiaca y retirada de MP fueron las principales indicaciones de cirugía en octogenarios. La cirugía por insuficiencia aortica severa fue significativamente más frecuente en ancianos jóvenes (6,4% vs 1,9%, p 0,037) **Tabla 5.4.7, figura 5.4.7**

La cirugía durante el seguimiento fue realizada con mayor frecuencia en el grupo de ancianos jóvenes (16,3 vs 1,7%, p 0,000).

La mortalidad de los octogenarios durante el ingreso fue de 22,7 %, y la mortalidad total al año fue de 39,6%. Comparado con los menos ancianos la tendencia es mayor pero las diferencias no son significativas. Las principales causas de muerte son la IC, la sepsis. No hay diferencias entre grupos en cuanto a las causas de muerte. Las recurrencias 1,9% vs 7,1% (p 0,020) fueron menos frecuentes en muy ancianos. **Tabla 5.4.8**

En la gráfica 4,12 se especifica la proporción que cada indicación tiene sobre el total de las indicaciones para cada grupo de edad

Tabla 5.4.7. Indicaciones de cirugía

	65-79 N = 280	≥ 80 N = 154	P
No indicación quirúrgica	191 (68,2%)	114 (74%)	0,205
Cirugía indicada no hecha	39 (13,9%)	24 (15,6%)	0,639
Intervenidos	47 (16,7%)	10 (6,5%)	0,002
Indicación de cirugía			
ICC	15 (5,3%)	11 (7,1%)	0,453
Sepsis	6 (2,1%)	2 (1,3%)	0,526
Absceso	11 (3,9%)	2 (1,3%)	0,124
Insuficiencia aortica severa	18 (6,4%)	3 (1,9%)	0,037
Embolismos	2 (0,7%)	0 (0%)	0,293
Más de una	19 (6,8%)	5 (3,2%)	0,122
MP	12 (4,3%)	10 (6,5%)	0,315
Cirugía durante el seguimiento	37 (13,2%)	32 (20,7%)	0,000

Tabla 5.4.8. Pronóstico

	65-79 N = 280	≥ 80 N = 154	P
Exitus en el ingreso	52 (18,6%)	35 (22,7%)	0,200
Causas de muerte en el ingreso			
ICC	19 (6,8%)	13 (8,4%)	0,527
Sepsis	8 (2,9%)	2 (1,3%)	0,300
embolismos	7 (2,5%)	4 (2,6%)	0,950
más de una	11 (3,9%)	12 (7,8%)	0,085
no relacionada	5 (1,8%)	4 (2,6%)	0,570
aneurisma	2 (0,7%)	0 (0%)	0,293
Exitus en el primer año	39 (13,9%)	26 (16,9%)	0,409
Mortalidad total en el primer año	91 (32,5%)	61 (39,6%)	0,137
Recidiva	13 (4,6%)	4 (2,6%)	0,293
Recurrencia	20 (7,1%)	3 (1,9%)	0,020

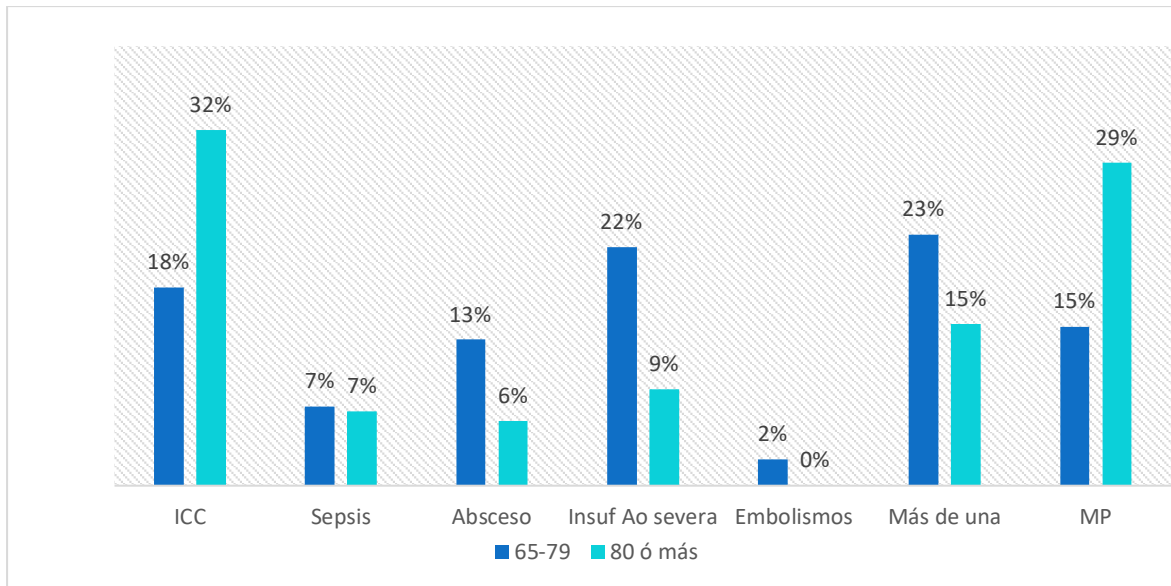


Figura 5.4.7. Indicaciones de cirugía por grupos de ancianos

6. DISCUSION

Evaluamos una larga serie de casos consecutivos de EI, diagnosticados durante un dilatado período de tiempo, por un equipo de especialistas en patología infecciosa, con amplia experiencia en el tema, en un centro sin cirugía cardíaca.

Este hecho, evita el sesgo de selección y derivación que se da en la mayoría de las series publicadas en la literatura, procedentes de grandes centros quirúrgicos.

Por ello nuestro estudio, realizado en una población notablemente envejecida, se aproxima a un estudio de base poblacional, lo que permite de forma más veraz las características reales de la EI.

Nuestro hallazgo más destacable es el significativo incremento en el número de casos y de la incidencia que se observa a lo largo del periodo de estudio. Este incremento es progresivo, mantenido en el tiempo e involucra fundamentalmente a varones ancianos. Este hecho se refleja en un incremento de la proporción de ancianos y de la edad media en la serie en los últimos años.

Pasamos a discutir los aspectos de la epidemiología y de las características clínico/pronósticas en los ancianos y las características diferenciales con los jóvenes.

6.1. INCIDENCIA

En nuestro trabajo constatamos como aumenta de forma llamativa el número de casos a lo largo del periodo de estudio, observando un incremento del 175% entre 1987 y 2022, aumento que está por encima del descrito en el estudio GBD 2019, en el que se evidencia un incremento del 128% en los casos de EI a nivel mundial desde 1990 hasta 2019 (227). Cuando analizamos el porcentaje de incremento de casos entre periodos, el mayor aumento se produce entre el primer y el segundo oncenio, mientras que se atenúa entre el segundo y el tercero. El número de casos continúa creciendo, aunque parece que este incremento se va ralentizando, hallazgo similar al encontrado en el estudio que analiza la tendencia en la incidencia de la EI en países de altos ingresos en Europa entre 1990 y 2019, en el que se observa una estabilización de estas tendencias en los últimos años en la mayoría de los países (287). El mayor crecimiento involucra a los varones ancianos.

Los ancianos suponen el subgrupo más grande en nuestro estudio y son los que experimentan el mayor ascenso. Nuestra serie permite observar con perspectiva histórica como ha ido ganando peso la proporción de ancianos. Estudios recientes resaltan el incremento progresivo de la población anciana en las series de EI (9, 230, 232, 238). Este hecho se refleja en el incremento de la edad media de los estudios (226, 230, 231) siendo uno de los cambios más destacados que se ha producido en la epidemiología de la endocarditis y que constatamos en nuestro trabajo.

Además del crecimiento del número casos también se observa un relevante aumento en la tasa de incidencia que se ha duplicado, pasando de un 6,3 en 1999 a un 14,1 en 2022, con una tendencia al alza que se mantiene en el tiempo. Nuestros datos van en línea con diferentes estudios poblacionales, en diferentes países que han constatado iguales tendencias (16-18, 20-24, 209, 227). Encontramos que ese incremento también es mayor en varones y ancianos especialmente octogenarios, hallazgos en concordancia con los cambios identificados en otros estudios (9,16,18,21,23,24).

Cuando analizamos en nuestra serie cómo evoluciona la tasa de incidencia en relación con la edad, en donde ocurre realmente un aumento es en el grupo mayores de 65 años mientras la tasa de incidencia en menores de 65 años no experimenta cambios permaneciendo estable a lo largo del periodo de estudio, datos similares a los ya descritos en otros trabajos como la serie española de Olmos (17).

Diferentes estudios han postulado que el aumento en la tasa de incidencia gira en torno al envejecimiento. Este se caracteriza por una mayor frecuencia de comorbilidades (238,240), con un aumento de la necesidad de hospitalización y procedimientos invasivos que conllevan un mayor riesgo de bacteriemia, y por otro lado con una alta prevalencia de enfermedad valvular degenerativa (233,238) y que lleva asociado un mayor número de implantación de válvulas protésicas. La confluencia de estos factores alrededor del envejecimiento condicionaría un mayor riesgo de EI en este grupo de edad.

Cuando analizamos la población en el área sanitaria de Lugo para estimar la tasa de incidencia constatamos como hay un descenso de la población global, pero la proporción que representa la población anciana ha experimentado un ascenso y este ascenso es a expensas de los muy ancianos. Se sabe que el envejecimiento de la población agrava la carga de EI, es una enfermedad que afecta preferentemente a ancianos (229), la tasa de incidencia no es igual en todas las zonas del mundo (227), es mayor en las regiones con un índice sociodemográfico

medio-alto/alto en donde la población está más envejecida. El incremento que ha experimentado nuestra área sanitaria en este segmento de la población (≥ 65 años), como grupo con mayor susceptibilidad a padecer EI contribuiría al incremento en los casos, pero por sí solo no explicaría el aumento en la tasa de incidencia. Otros factores como el aumento de los factores predisponentes estarían detrás de ese incremento.

6.2. FACTORES PREDISponentES

6.2.1. Factores predisponentes no cardíacos

El índice de comorbilidad de Charlson es mayor en nuestros ancianos. Múltiples patologías médicas aumentan su incidencia con la edad, por lo que el envejecimiento se caracteriza por una mayor comorbilidad. Hay estudios de EI que evidencian una mayor carga de enfermedad en los ancianos que se traduce en un mayor índice de Charlson (17,238, 239,240).

Determinadas comorbilidades que se han asociado con una mayor incidencia de EI como la DM, la ERC, sobre todo en terapia de reemplazo renal y las neoplasias (46,66,240,289), son significativamente más frecuentes en nuestros ancianos. Estos datos son el reflejo de una mayor carga de enfermedad asociada a un mayor riesgo de endocarditis lo que puede contribuir a un aumento de los casos y de la tasa de incidencia en esta franja de edad.

Otras patologías crónicas que tradicionalmente se han relacionado con mayor riesgo de infección, aunque no significativamente con EI como la hepatopatía crónica, la cirrosis (53), el etilismo o los usuarios de drogas por vía parenteral son más prevalentes en el grupo de adultos jóvenes como se ha evidenciado en diferentes estudios (51,52,57,254). La edad media en los pacientes con enfermedad hepática y EI es 10 años menor, debido a la menor esperanza de vida del enfermo con enfermedad hepática avanzada, hecho que constatamos en nuestro trabajo.

Por el particular perfil etiológico de nuestra serie, se realizaron un elevado porcentaje de colonoscopias en ambos grupos de edad, tanto en ancianos como en jóvenes. Se encontró patología neoplásica (adenomas, carcinoma) en un porcentaje alto, explicable por la fuerte asociación entre *S. bovis*, *Enterococcus faecalis* y neoplasia colónica (244-247) fundamentalmente adenomas. Este hallazgo refleja la especial relevancia que adquieren las neoplasias intestinales como un factor de riesgo importante para la EI especialmente en el grupo de ancianos, en donde se encuentran tasas altas de infección por bacterias entéricas (240). Este

factor es relevante en nuestra serie, pero en ambos grupos de edad, por las características específicas y diferenciales de nuestra área sanitaria en la que predomina la EI por *S. bovis* en ambos jóvenes y ancianos.

En nuestro estudio la EI relacionada con la asistencia sanitaria predomina en los ancianos. Actualmente un significativo porcentaje de los pacientes con EI la adquieren como consecuencia del contacto con la atención sanitaria. Núñez Aragón (43) encuentra que la edad fue una de las variables asociadas a EI adquirida en el entorno hospitalario. La relación de una mayor edad y la adquisición nosocomial de la EI se repite en los estudios (301).

6.2.2. Factores predisponentes cardiacos

En nuestra serie encontramos una cardiopatía predisponente en un alto porcentaje de casos en los ancianos. Al compararlas por grupos de edad, encontramos que la valvulopatía degenerativa, las prótesis, los DEIC y la EI previa son significativamente más prevalentes en ancianos, mientras que las cardiopatías congénitas y la enfermedad reumática son más frecuentes en el grupo joven. Todos estos hallazgos son similares a los encontrados en otros estudios (231, 254, 256, 283) y que no deja de ser el reflejo de cómo se comporta la enfermedad cardíaca con la edad (233, 234, 235). En los países industrializados la incidencia de enfermedad valvular cardíaca ha evolucionado cambiando el espectro de las cardiopatías que predisponen a padecer una endocarditis. La enfermedad reumática ha disminuido de forma significativa y simultáneamente se ha ido incrementando la valvulopatía degenerativa convirtiéndose en la cardiopatía subyacente en EI más frecuente (17, 34, 37) sobre todo en los ancianos (233, 234, 283), en concordancia con el hecho de que las enfermedades degenerativas moderadas y graves aumentan con la edad (231), aunque también se ha observado un incremento en jóvenes, reflejo del crecimiento de la enfermedad aterosclerótica en todos los grupos de edad en los últimos años (290).

En nuestro estudio las EI protésicas/DEIC son más prevalentes en los ancianos en línea con otros trabajos (240, 256) y en una proporción similar a estudios más recientes como el de Oliver (256) y mayor que en estudios de los primeros años de este siglo XXI, donde estaba en torno al 22% (240). Se ha descrito una relación lineal entre edad y EI protésicas/DEIC (240, 283). El aumento significativo que observamos de las EVP en nuestros ancianos viene a reforzar la idea del peso que las endocarditis protésicas tienen sobre el incremento en la incidencia de EI, especialmente en ancianos. Este aumento de la endocarditis sobre válvula protésica actuaría

como factor modificador de la incidencia (23), siendo el gran cambio epidemiológico que implica a la EI. Esta importancia que las EI protésicas están adquiriendo se refleja en que se aproximan al porcentaje que representan las EI nativas/degenerativas en los últimos once años en nuestro trabajo. Estos hallazgos son consistentes con estudios recientes (17, 253-254, 291-292) en los que se destaca ese papel relevante de la EVP. Este hecho es consecuencia de la morbilidad cardíaca y su relación con el envejecimiento, las enfermedades valvulares degenerativas moderadas o graves aumentan con la edad (233, 235, 236) y conlleva un aumento paralelo de los procedimientos de recambio valvular (236).. La introducción de procedimientos menos invasivos como las TAVI permite realizar tratamientos en pacientes que por edad o comorbilidad no eran intervenidos. Se aumenta así el número de personas en riesgo de EI con material protésico cardíaco y además con un mayor riesgo de infección por el tipo de paciente de más edad y con mayor comorbilidad (236).

6.3. ETIOLOGIA

En nuestra serie observamos tasas significativamente más altas de *S. CoN* y *enterococos* en los ancianos y tasas más bajas de *S. aureus*, sin diferencias en la prevalencia de *S. bovis* y *Streptococcus viridans*. Estas diferencias etiológicas entre grupos de edad son consistentes y se repiten en diferentes estudios (238, 254, 256, 257) y se han explicado por una mayor frecuencia de puerta de entrada digestiva y urinaria en ancianos, frente a la dental y cutánea en pacientes más jóvenes (240).

Una particularidad de nuestra serie es que *S. bovis* es el microorganismo más frecuente, siendo responsable del 24,2 % de todos los episodios. Cuando analizamos su papel por grupos de edad encontramos que es el microorganismo más frecuente en ancianos (23,7%) y el segundo en adultos jóvenes (25,4%) por detrás de *S. aureus*, tasa muy superior a la publicada en otros estudios españoles (17, 36,42) y en estudios multicéntricos europeos (102). Existen diferencias en su incidencia entre diferentes áreas geográficas con una mayor prevalencia en áreas en las que predomina una población rural ganadera especialmente la que está en contacto con bovinos (92, 293). En nuestra serie el 45% de los adultos jóvenes y el 65% de los ancianos residen en áreas rurales, con una gran cabaña de ganado bovino. Por otro lado, en estudios como el de Olmos (17), los datos proceden de hospitales terciarios con cirugía cardíaca y ubicados en áreas predominantemente urbanas en el centro de España, introduciendo así un sesgo que puede influir en parte de la gran diferencia encontrada en nuestro trabajo.

Cabe destacar que en nuestra serie *S. bovis* es responsable de un porcentaje de EI similar en ambos grupos de edad. En nuestro medio no se cumple, como en otros estudios, que es 2-3 veces más frecuente en ancianos (240, 254) aunque se asemeja a los resultados del estudio de Oliver en Francia (256) realizado en un área geográfica similar a la nuestra. No encontramos diferencias en cuanto a la prevalencia entre grupos de edad, posiblemente debido a la mayor frecuentación de este microorganismo en la nuestra (295). Está bien establecido la asociación entre neoplasia colon y bacteriemia y endocarditis por *S. bovis* (242-247) siendo uno de los factores que se ha esgrimido para explicar la mayor prevalencia de este microorganismo en ancianos. Sin embargo, si bien se asocia a una alta prevalencia de tumores colónicos, hay un predominio de lesiones benignas que se pueden identificar también en pacientes más jóvenes.

La prevalencia de enterococo en nuestros ancianos duplica la de adultos jóvenes, resultado concordante con otros trabajos (240, 238, 254, 256). La EI enterocócica ha incrementado su prevalencia en los últimos años, afectando a pacientes cada vez más ancianos y con mayor comorbilidad (70, 82). Estudios poblacionales y multicéntricos realizados en los primeros años del siglo XXI muestran que el enterococo representa entre el 9-13% de las EI, siendo la tercera causa en frecuencia (81,294, 299). En nuestra serie la prevalencia de EI enterocócica está en este rango si bien ocupa el cuarto lugar por la característica diferencial que implica el *S. bovis* en nuestra cohorte.

En nuestra serie SCoN representa el 11,6% de todos los casos en rango con lo publicado en otros trabajos (300), con mayor prevalencia en ancianos. Es el tercer microorganismo que se ha relacionado con la edad avanzada. Son causa frecuente de endocarditis sobre válvula protésica y dispositivos intracardiacos. Además, son una etiología emergente de EI sobre válvulas nativas en individuos previamente sanos (75, 300). El incremento de material protésico intracardiaco que involucra fundamentalmente a personas de mayor edad y comorbilidad con mayor riesgo de exposición y adquisición de la infección explica la predominancia en este grupo de edad (75).

Staphylococcus aureus es menos frecuente en los ancianos. Tiende a ser menos frecuente con la edad (240, 254,256,283). Una de las razones que se ha esgrimido para explicar esta diferencia es la mayor frecuencia de puerta de entrada cutánea en los jóvenes frente a una predominancia urológica y digestiva en ancianos.

Los BGN fueron menos prevalentes en los ancianos, a diferencia de lo publicado en los últimos años en donde se aprecia que afectan sobre todo a pacientes de edad avanzada (100,258).

6.4. PRESENTACION CLÍNICA

Nuestros ancianos se presentan con síndrome tóxico con más frecuencia que los jóvenes. Así mismo presentan menos frecuentemente fiebre, soplo cardiaco o estigmas de EI. Se ha aceptado que las manifestaciones clínicas en los ancianos son menos marcadas y por tanto esa presentación clínica atípica, menos evidente, con predominio de síntomas inespecíficos como astenia, anorexia, fatigabilidad y pérdida de peso, puede contribuir al retraso en su diagnóstico (120, 240, 253, 256). También se ha descrito que la fiebre está ausente en una proporción mayor de pacientes ancianos (119) al igual que las manifestaciones periféricas clásicas resultado de fenómenos embólicos y/o inmunológicos (240, 255). Sin embargo, hay estudios recientes que no encuentran diferencias claras en la presentación clínica entre grupos de edad (254).

Se ha achacado estos síntomas inespecíficos a la etiología menos virulenta predominante en ancianos, estreptocócica y enterocócica. Sin embargo, en nuestra serie estos microorganismos representan el 58.3% de los casos en ancianos y el 52,5% de los episodios de los adultos jóvenes por lo cual no parece que el factor etiológico explique por sí solo las diferencias clínicas, lo que sugiere que otros factores como la inmunosenescencia estaría detrás de una menor presencia de fiebre y menos manifestaciones inmunológicas en el grupo de mayor edad.

6.5. TIPO DE ENDOCARDITIS

La válvula aortica fue la más frecuentemente afectada y no hubo diferencias entre los grupos de edad. Factores anatómicos y hemodinámicos explican la predominancia de la afectación aortica en EI (33). Estos datos son concordantes con lo ya publicado (256, 283).

Una diferencia que encontramos en relación con la edad es la afectación mitral, más prevalente en nuestros ancianos hecho observado en otros estudios (240,254,256). Se ha propuesto que esta mayor afectación se debe a que los ancianos tienen valvas engrosadas y calcificadas, así como calcificación del anillo mitral constituyendo un sustrato para la adherencia bacteriana.

La ecografía cardiaca no fue diagnóstica en un mayor porcentaje en los ancianos. Varios estudios han resaltado que la sensibilidad de la ETT e incluso de la ETE es menor en el grupo de ancianos (240,254,261,262). La menor sensibilidad del ETT estaría en relación con una peor ventana transtorácica. La menor sensibilidad del ETE estaría en relación con la fibrosis y

calcificación valvular que podría dificultar la distinción entre vegetaciones y lesiones degenerativas. Nuestros hallazgos son concordantes con estos estudios. A las dificultades técnicas se suma la menor sensibilidad del ETT en las endocarditis protésicas más prevalentes en los ancianos. Estos datos apoyarían el papel relevante del ETE y de las nuevas técnicas de imagen en el diagnóstico de EI especialmente en los ancianos con EVP.

Encontramos en nuestros mayores menos vegetaciones. Hay resultados discordantes en relación con estos hallazgos ecocardiográficos (256). Algunos detectan menos vegetaciones y de menor tamaño en el grupo de mayor edad (240,254,283), en otros no (256). La disminución de la función inmunológica y hemostática con la edad estarían detrás de una menor eficiencia en la formación de verrugas junto con la mayor proporción de endocarditis sobre prótesis y DEIC en los que su presencia menos frecuente.

No encontramos diferencias entre grupos en cuanto a complicaciones para valvulares como absceso, pseudoaneurismas o fístulas, al igual que en otros trabajos (240, 254,283).

Tampoco encontramos diferencias en cuanto a la presencia de disfunción valvular, pero sí en el grado de esta. La disfunción severa fue menos frecuente en los ancianos, datos consistentes en diferentes estudios (240,254,256). Una menor eficiencia del sistema inmunológico con la edad y microorganismos menos virulentos en ancianos podría influir en el menor daño valvular.

6.6. COMPLICACIONES

6.6.1. Insuficiencia cardiaca

La prevalencia de IC en nuestra serie fue del 30,6%, en rango con la encontrada en el estudio ESC-EORP EURO-ENDO del 28.5% (102). Esta última es más baja que la publicada en otros trabajos y explicable porque sólo analiza la presencia de IC al diagnóstico. La IC se ha descrito que es la complicación más frecuente de la EI, afectando a un tercio de los pacientes (102, 219).

La IC es más común en el grupo de mayor edad, tendencia que se repite en las publicaciones que analizan las características de la EI en ancianos y muy ancianos (240,254, 256). No obstante, hay que reseñar que tiende a ser menos severa, hecho que constatamos en nuestro estudio la insuficiencia cardiaca grado I-II fue más prevalente en los mayores. Este hecho va en concordancia con la mayor proporción de disfunción valvular severa que encontramos en los pacientes más jóvenes y que se ha relacionado con el desarrollo de IC de mayor grado (219).

La IC en la EI es el resultado de la aparición de una nueva insuficiencia valvular izquierda o empeoramiento de una insuficiencia previa. La menor virulencia de los microorganismos causales que predominan en el subgrupo de mayor edad, como estreptococos y enterococos, podría influir en una menor y más lenta destrucción valvular, sin embargo, estudios como el de Kiefer (219) no encuentran una asociación significativa entre la presencia de IC y *Staphylococcus aureus*, paradigma de microorganismo virulento. Por otro lado, la presencia de disfunción valvular previa más prevalente en ancianos permitiría una mejor tolerancia de la disfunción valvular y por tanto mejoraría la tolerancia a IC en este grupo.

6.6.2. Embolismos

En nuestro trabajo los embolismos suponen la complicación más frecuente por delante de la IC, presentes en el 35,7% de los casos. Los embolismos cerebrales afectaron a un 21,8% de nuestros pacientes, dentro del rango 10-30% publicado en otras series (116, 240, 254,283).

Los embolismos fueron significativamente menos frecuentes en los ancianos, sin diferencias en cuanto a su distribución. Nuestros datos concuerdan con resultados de estudios previos en los que encuentran que las complicaciones embólicas son menos comunes en ancianos (109, 240, 254, 284, 301). Se ha asociado a mayor incidencia de eventos embólicos la edad joven, la presencia de vegetaciones en la válvula mitral y que estas vegetaciones sean de gran tamaño, múltiples y móviles, así como las prótesis mecánicas y algunos microorganismos como *S. aureus* y hongos (109, 124, 127, 128,130,131) mientras que la infección estreptocócica, se asoció con menor riesgo. Una respuesta inflamatoria menos vigorosa en fase aguda, el declive de la función inmunológica y hemostática relacionada con el envejecimiento, así como el mayor uso de antiagregantes son factores que pueden contribuir a una menor eficiencia en la formación de vegetaciones, tanto en número como en tamaño en el grupo de ancianos (109, 131, 240). Además, hay un predominio de los estreptococos como causantes de endocarditis en los ancianos y menor porcentaje de infección estafilocócica. En los últimos años la implantación de válvulas protésicas mecánicas ha disminuido en favor de las biológicas con menor riesgo de desarrollar embolismos y en los ancianos han aumentado la proporción de EVP. Todos estos factores explicarían la menor incidencia de embolismos en los ancianos.

6.6.3. Infección osteoarticular piógena

Las complicaciones osteoarticulares piógenas afectaron a un 22,1% de nuestros pacientes sin encontrar diferencias por grupos de edad en las artritis, pero sí en la espondilitis, casi el doble más frecuente en ancianos. La edad media de los pacientes con EI y espondilitis es 7 años mayor que en aquellos con EI y artritis periférica. Se ha destacado entre las complicaciones osteoarticulares piógenas en la EI la relación de la espondilitis con la edad avanzada. Oliver (256) encuentra una fuerte asociación entre edad y espondilitis en EI. En la mitad de los casos se identificó enterococo como microorganismo causal, y este no se suele observar en las espondilitis aisladas, pero sí parece tener un papel relevante cuando se asocia a EI. Murillo (122) también observa que los microorganismos menos virulentos (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus grupo bovis*, *Enterococcus sp*, SCoN) son más prevalentes en los casos de osteomielitis vertebral y EI. Estos microorganismos tienen un mayor peso en la etiología de la EI en ancianos lo que explicaría una mayor prevalencia de esta complicación en ellos. Hecho que constatamos en nuestra serie.

6.7. TRATAMIENTO QUIRURGICO

Hay que resaltar que el porcentaje de pacientes intervenidos durante el ingreso fue de 14,9% (19,2% en jóvenes y un 13,1% en ancianos), tasas quirúrgicas muy por debajo de otros estudios (240, 283) explicable porque se trata de un centro no quirúrgico lo cual evita el sesgo de derivación y selección. En los centros quirúrgicos además de sus propios pacientes, llegan otros derivados de centros no quirúrgicos y derivados para cirugía, llegando sólo los que se van a operar, por tanto, los porcentajes de cirugía en estas series pueden estar sobreestimados, por lo que nuestros datos se aproximarían más a la realidad.

La proporción de pacientes con indicación de cirugía fue similar en ambos grupos, pero se operaron más los jóvenes, tanto durante el ingreso como durante el seguimiento. La comorbilidad fue la principal causa por la que no fueron intervenidos y esto se refleja en un mayor índice de comorbilidad de Charlson en los no operados para ambos grupos de edad. No obstante, el tipo de comorbilidad que condiciona esta decisión fue diferente. El cáncer fue más prevalente en jóvenes, mientras que el deterioro cognitivo, la disfunción renal y la pluripatología lo fue en los ancianos. Si bien la cirugía de la EI se ha relacionado con una menor mortalidad (282,302), los pacientes mayores tienen menos probabilidad de ser operados. Múltiples estudios muestran que la tasa de cirugía en pacientes ancianos con endocarditis es

significativamente más baja (232, 240, 283,301,302) a pesar de que la proporción de pacientes con indicación teórica de cirugía sea similar a la de los jóvenes. Nuestros datos son coincidentes con estos hallazgos. Este hecho se ha explicado por un mayor riesgo quirúrgico, tanto de muerte como complicaciones perioperatorias asociado a cambios funcionales y estructurales de varios órganos relacionados con el envejecimiento (284). Además, hay una mayor comorbilidad relacionada con la edad y se ha observado como alguna de ellas como la ERC tienen una mayor tasa de mortalidad perioperatoria (215). Este hecho puede explicar la preocupación de los cirujanos en relación con las muertes perioperatoria y puede influir en una actitud más conservadora en relación con la cirugía en ancianos. Todo esto influiría en el hecho de que haya un mayor porcentaje de ancianos no operados con indicación de cirugía (240,283,301). Más que la edad, la fragilidad tendría una mayor importancia para tomar una decisión sobre la cirugía. Hay scores que valoran este concepto e incluyen una evaluación cognitiva, nutricional, dependencia funcional y comorbilidad (302) y hay estudios que muestran su utilidad en la evaluación pronóstica antes de la cirugía cardíaca (286). Una evaluación integral que incluya estas consideraciones podría mejorar el abordaje quirúrgico en la población anciana.

Encontramos algunas diferencias en relación con las causas que determinan la indicación quirúrgica entre grupos de edad que pueden influir en un menor porcentaje de cirugía en ancianos. La insuficiencia valvular severa fue más frecuente en jóvenes y los MP fueron más prevalentes en mayores. La insuficiencia valvular severa es peor tolerada en jóvenes y condiciona insuficiencia cardíaca de mayor grado, lo que justificaría mayor porcentaje de cirugía en los jóvenes. Por otro lado, la insuficiencia cardíaca en ancianos es de menor grado y mejor tolerada, lo que puede condicionar menos procedimientos quirúrgicos. En ancianos, la retirada de MP a veces entraña una alta complejidad técnica que condiciona que no se retiren, lo que se traduce en menos procedimientos quirúrgicos. En nuestra serie una condición significativamente más frecuente en ancianos fue la complejidad técnica lo que motivó no operar.

Una mayor proporción de los pacientes con EVP tienen indicación de cirugía frente la EVN y también un mayor porcentaje con indicación de cirugía no se operan. Las EVP predominan en los ancianos con mayor comorbilidad, hecho que puede influir también en una menor cirugía en este grupo de edad.

En nuestra serie constatamos una mayor mortalidad en los ancianos intervenidos. Realmente se ha observado en algún estudio una mayor mortalidad hospitalaria y mayor tasa de complicaciones en pacientes ancianos que se someten a cirugía de EI. Sin embargo, si

sobreviven a la cirugía, la supervivencia a medio plazo se asemeja a la de la población más joven (284). Ese incremento de la tasa de mortalidad quirúrgica observado en ancianos (284,285) sería aceptable y justificaría la cirugía como una opción de tratamiento en los ancianos y muy ancianos, que debe ser considerada en pacientes seleccionados independientemente de la edad.

6.8. PRONOSTICO

La tasa de mortalidad en nuestra serie durante el ingreso fue del 19,3% similar al estudio de Oliver (256) pero más baja que en estudios de EI como el de López-Wolf (254), de Durante-Mangoni(240) o de Armiñanzas (302) que reportan mortalidades del 28,6%, 24,9% y 34.7% respectivamente. Oliver explica su menor mortalidad por la implementación estricta de las guías y una alta tasa de cirugía. En nuestro centro a pesar de que el porcentaje de cirugía fue menos frecuente (14,9%), la tasa de mortalidad no fue superior, por lo que la cirugía no parece ser un factor determinante, hecho también observado en otros estudios (254). Probablemente en nuestro caso este hallazgo puede deberse en parte a la selección cuidadosa de los pacientes y nuestros resultados pueden representar mejor a la población general de EI.

Nuestra tasa de mortalidad intrahospitalaria no difiere significativamente entre jóvenes y ancianos, similar también a lo descrito por Oliver (256) y que difiere con otros trabajos en los que la mortalidad intrahospitalaria en ancianos fue mucho más alta (240,254,255,283). Hay estudios que encuentran que la tasa de mortalidad muestra un constante y progresivo incremento con la edad (240, 256, 302,310). La edad aparece como factor de riesgo mayor de mortalidad independientemente de la comorbilidad concomitante en algunos trabajos (240,301,302), sin embargo, otros estudios discrepan y no identifican la edad como factor pronóstico (254). Varios trabajos coinciden en que un índice de comorbilidad de Charlson >3 , tanto independientemente o asociado a la edad, es un fuerte predictor de mortalidad (302,303). En esta línea en nuestro trabajo encontramos una mayor proporción de pacientes con un índice de Charlson > 2 en los pacientes que se mueren frente a los que sobreviven, sin encontrar diferencias por grupos de edad. Parece por tanto que la edad relacionada con comorbilidad y fragilidad sería realmente lo que impacta en una mayor mortalidad más que la edad en sí misma (240).

Armiñanzas (302) en la cohorte multicéntrica española GAMES encuentra que la no realización de cirugía se asoció de forma independiente a la mortalidad. La no realización de cirugía en

pacientes muy ancianos en los que estaba indicada es especialmente alta en este trabajo. En nuestra serie cuando analizamos la mortalidad en relación con la indicación y realización de cirugía, la mortalidad en los pacientes sin indicación de cirugía fue baja e igual en ambos grupos, pero la mortalidad en pacientes con indicación de cirugía no hecha fue elevada también en ambos, pero sí que la mortalidad en los pacientes intervenidos fue mayor en ancianos que en jóvenes, siendo el factor diferenciador entre ambos grupos de edad. Los datos discrepantes de nuestro estudio en relación con una mortalidad menor con respecto a otras series se pueden explicar por la ausencia de sesgo de derivación en un centro sin cirugía cardiaca. Los pacientes sin indicación de cirugía no se derivan y tienen una baja mortalidad y similar para ambos grupos. Los pacientes con indicación de cirugía no intervenidos tienen una elevada mortalidad, similar para ambos grupos de edad, pero habitualmente tampoco se derivan. Por último, entre los pacientes derivados e intervenidos, los ancianos tienen una mayor mortalidad, lo cual podría contribuir al incremento de las tasas de mortalidad observado en las series de centros quirúrgicos con implicaciones en una sobrestimación de la mortalidad en ancianos.

6.9. CARACTERÍSTICAS EN OCTOGENARIOS

Los octogenarios representan el 25% de los casos en nuestra serie, porcentaje que está por encima del descrito en el registro EURO-ENDO (70) y en otras series de un único centro quirúrgico como la italiana de Scheggi (309) en donde representan el 12% y el 17,6% respectivamente, pero similar a los datos de series como la de Kiriyama de Japón (232). Si bien nuestra cohorte abarca un periodo más largo e incluye endocarditis sobre dispositivos, excluidas en la serie italiana de Scheggi (309), si nos ceñimos al último oncenio equivalente al periodo de su estudio y excluimos las endocarditis sobre dispositivos, la proporción de ancianos sigue siendo más alta (29,9%). Este mayor porcentaje de octogenarios puede deberse a que nuestro estudio es de un único centro sin cirugía cardiaca, evitando el sesgo de derivación. Los centros quirúrgicos incluyen en sus series pacientes de su área y aquellos pacientes derivados para cirugía, y son los pacientes muy ancianos los que se ven excluidos de esa derivación con mayor frecuencia (232). Nuestros datos se asemejan a los de Japón, caracterizado por una sociedad envejecida con alto porcentaje de muy ancianos y a la que se asemeja la provincia de Lugo. Si comparamos la proporción de octogenarios con series más antiguas como la de López Wolf (254) en la que representaba un 5,5%, nuestros datos son el fiel reflejo del envejecimiento de los pacientes con endocarditis y la relevancia que los muy ancianos adquieren en esta

enfermedad. La edad media en el grupo de octogenarios fue de 84,64 años, similar a la de una sociedad envejecida como la japonesa 84 años (232).

En los países desarrollados, en las últimas décadas asistimos a un incremento progresivo de la proporción de ancianos y muy ancianos (octogenarios) con endocarditis infecciosa (227, 254,289), la incidencia en octogenarios se ha duplicado (23). Es en el grupo de octogenarios en donde más crece los casos y la incidencia de EI hecho que muestra nuestro trabajo. Los proporción de casos en octogenarios se multiplican por 6 a lo largo del periodo de estudio, entre los primeros y los últimos once años, mientras que en los otros grupos la proporción descende. Se objetiva una línea creciente de casos frente a los otros grupos de edad que presentan una tendencia descendente.

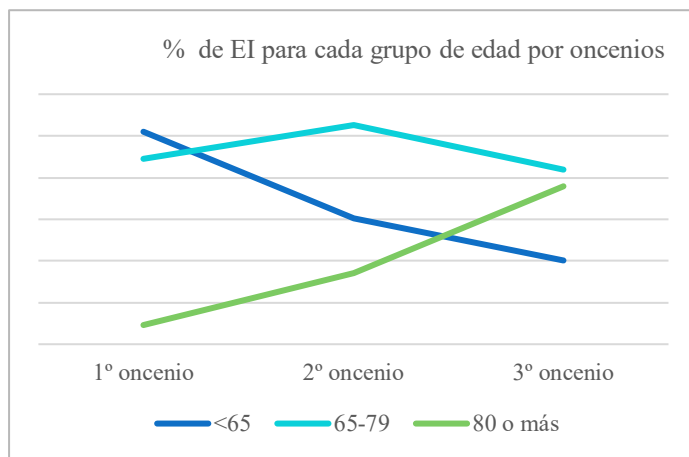


Figura 1. Porcentaje de EI para cada grupo de edad

Al igual que el número de casos también aumentan la tasa de incidencia. Dentro del grupo de ancianos encontramos que la tasa de incidencia es máxima en octogenarios, 41,98 casos/100.000 habitantes año de media en el último oncenio. Cuando analizamos las líneas de tendencia de la incidencia, se observa una tendencia creciente significativa en la tasa de incidencia en octogenarios respecto a los otros grupos de edad, que se mantiene en el tiempo. Hallazgos en concordancia con los cambios identificados en otros estudios (289). Este ascenso de la EI en los muy ancianos se ha explicado por múltiples factores que incluye incremento en la incidencia de enfermedad valvular degenerativa, aumento de procedimientos invasivos de reparación valvular cardiacos y mejoría en la tasa de supervivencia para múltiples comorbilidades (232,240). Estos datos refrendan que esta enfermedad afecta preferentemente a personas mayores y que el subgrupo de los muy ancianos dentro de los ancianos presenta un especial riesgo de endocarditis.

Predominan los varones al igual que en los demás grupos de edad, sin embargo, en los octogenarios aumentan de forma significativa la proporción de mujeres respecto al grupo de ancianos jóvenes (33,, como se objetiva en otros trabajos (232, 309). En nuestra provincia en la población mayor de 80 años el número de mujeres prácticamente triplica al de varones (INE). Esta mayor esperanza de vida de las mujeres ancianas, junto con el posible efecto protector de los estrógenos sobre el endotelio y el retraso en la aparición de aterosclerosis condicionaría un aumento de susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares en edades más avanzadas, lo que explicaría el aumento en la proporción de mujeres con endocarditis en edades más tardías (310).

Varios estudios han analizado las similitudes y diferencias en la EI entre ancianos con resultados contradictorios en diferentes aspectos clínicos, diagnósticos y pronósticos, hecho que se ha justificado en parte por la diversidad de condiciones de salud dentro de la población anciana (232).

La mayoría de las condiciones comórbidas como DM, ERC, cáncer, se incrementan de forma significativa con la edad, efecto que se mantiene para alguna de ellas dentro del grupo de muy ancianos en nuestro trabajo, aunque de forma más atenuada, hallazgo constante en diferentes trabajos (232, 240) y que se refleja en un mayor índice de comorbilidad de Charlson, como observamos en nuestra serie en los muy ancianos.

Se identificó una cardiopatía predisponente en un alto porcentaje de casos en los dos grupos de ancianos, siendo la valvulopatía degenerativa la más prevalente en ambos, si bien la proporción tanto de cardiopatía predisponente como de valvulopatía degenerativa fue significativamente mayor en los muy ancianos datos concordantes con otros trabajos (257, 254). Esta predominio en octogenarios es el reflejo de la evolución de la aterosclerosis que progresa con la edad.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en las EVP entre ancianos datos consistentes con otros trabajos (254, 256). En las series recientes las endocarditis sobre válvulas protésicas son más frecuentes en los ancianos (240) pero con distribución variable dentro de ellos, predominando en alguna en los octogenarios (309,311). Una mayor proporción de EVP se observa en series multicéntricas y centros quirúrgicos por lo que las diferencias se pueden ver influenciada por un sesgo de derivación. Otra de las diferencias significativas constante en diferentes estudios es un proporción significativamente mayor de los dispositivos intracardiacos en los muy ancianos (254,309). Probablemente la diferencia radica en que para la colocación de una prótesis se es más selectivo que para la implantación de un MP. Habrá que ver a medida que avanza los métodos endovasculares de implantación de prótesis (TAVI), que se insertan

más frecuentemente en pacientes más ancianos y comórbidos si la diferencia entre grupos se acrecienta a favor de los octogenarios.

No encontramos diferencia entre los dos grupos de ancianos en la EI de adquisición nosocomial, representa una cuarta parte de los episodios, sin diferencias entre ellos, al igual que en otros estudios (256, 311). Sin embargo, hay algún trabajo que encuentran una disminución paradójica de las endocarditis nosocomial en los octogenarios, que se pone en relación con la tendencia a realizar menos procedimientos invasivos en los pacientes de edad avanzada junto con una menor frecuencia de válvulas protésicas (254).

En nuestra serie *Streptococcus bovis* fue el microorganismo causal más frecuente en octogenarios. Si bien este hallazgo puede explicarse por el particular perfil microbiológico de nuestra área en la que predomina en los 3 grupos de edad, cabe destacar que su proporción aumenta con la edad y es máxima en los octogenarios, lo que refleja el papel relevante de este microorganismo con la edad. Encontramos diferencias respecto a enterococo. Si bien es una constante que su proporción aumenta con la edad (240, 254, 256), dentro de los ancianos esta correlación varía en diferentes series. Mientras que en algunas predomina en octogenarios (256,309), en otros (254), al igual que la nuestra su mayor proporción aparece en el grupo de ancianos jóvenes. Las series en las que enterococo alcanza un papel preponderante son series de centros quirúrgicos lo cual puede conducir a una sobreestimación de su frecuencia.

Cabe resaltar que hay una mayor frecuencia de SCoN en los ancianos sin diferencias entre ellos consistente con publicaciones anteriores (254,309) en relación con una mayor proporción de endocarditis relacionadas con EVP y DEIC, más frecuentes en estos grupos de edad.

En concordancia con publicaciones previas (254, 256, 309) el porcentaje de *Staphylococcus aureus* es menor en los muy ancianos.

La presentación clínica no fue significativamente diferente en nuestra serie entre los grupos de ancianos, si bien constatamos una menor presencia de fiebre al diagnóstico, no encontramos otras diferencias clínicas. La presentación de síndrome general y curso clínico insidioso fue similar en ambos grupos. Algunos estudios evidencian una presentación clínica más sutil, en octogenarios (254, 309). Esta ausencia de diferencia en nuestra serie puede explicarse por el perfil microbiológico característico en el que *Streptococcus bovis*, es el agente etiológico más frecuente en ambos grupos de ancianos.

Encontramos que la ecocardiografía no fue diagnóstica en un mayor porcentaje en los muy ancianos. Constatamos también que la presencia de vegetaciones fue significativamente menor

en los octogenarios. Es una constante en los diferentes estudios que la ecocardiografía y concretamente la ecocardiografía transtorácica es menos sensible en los ancianos debido a una peor ventana transtorácica y a una mayor calcificación valvular que dificultaría la visualización de las vegetaciones a la vez que éstas son menos frecuentes con la edad (232, 240, 254) siendo la ETE una herramienta más resolutive.

No encontramos diferencias en el porcentaje de complicaciones paravalvulares y disfunción valvular. Sin embargo, se mantiene la tendencia de un mayor grado de disfunción valvular con menor edad, siendo la disfunción severa más frecuente en los ancianos jóvenes .

No encontramos diferencias significativas en relación con el desarrollo de ICC, aunque si se percibe una mayor tendencia en los muy ancianos, ni tampoco en relación con su gravedad. Hay resultados discordantes en la literatura sobre la frecuencia de ICC en los octogenarios. Algún estudio no encuentra diferencias significativas entre ancianos (254), en otros se observa que es más común en los muy ancianos (232). Esta diferencia se pone en relación con la presencia de síntomas de ICC concomitantes secundarios a la enfermedad cardiaca subyacente más frecuente a mayor edad. En los octogenarios cuando se desarrolla tiende a ser de menor gravedad respecto a los grupos jóvenes, hecho que se ha relacionado con una menor frecuencia de infecciones en válvulas protésicas y un perfil microbiológico menos virulento (estreptocócica). Posiblemente la similitud entre ambos grupos en nuestro trabajo tanto en relación con el porcentaje de EVP como en su etiología estreptocócica pueda explicar esa ausencia de diferencias encontradas en otros trabajos.

Encontramos una significativa menor presencia de embolismos en nuestros octogenarios. Este hallazgo es una constante en los estudios de octogenarios (232,240,254,256), atribuido al declive del sistema inmune y de la función hemostática implicados en la formación de vegetaciones.

No encontramos diferencias significativas entre los grupos de ancianos en relación con la presencia de espondilodiscitis. La similitud del perfil microbiológico en ambos puede explicar en parte la ausencia de diferencias entre ambos grupos de edad en nuestra serie.

No encontramos diferencias en la proporción de pacientes con indicación de cirugía, pero si constatamos que el porcentaje de pacientes intervenidos fue significativamente menor en octogenarios al igual que la cirugía durante el seguimiento. Tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos de ancianos ni durante el ingreso, ni durante el primer año de seguimiento. Se ha publicado que los pacientes octogenarios

comparados con los menores de 80 años tienen tasas más bajas de indicación quirúrgica, de cirugía realizada y una mortalidad intrahospitalaria más alta (232, 309,311). Se ha postulado que una mayor carga de comorbilidad y por tanto un perfil de riesgo quirúrgico mayor se traduce en un menor acceso a la cirugía y una mayor mortalidad (310,311). En nuestro estudio sin embargo no evidenciamos una significativa mayor mortalidad a pesar de la menor cirugía realizada en los muy ancianos, por lo que no parece que la cirugía sea un factor determinante y tampoco la edad por sí misma parece ser un marcador pronóstico asociado a mayor mortalidad, al igual que se ha observado en otros estudios (232, 309). El grado de discapacidad sí parece ser un predictor independiente de mal pronóstico (309).

7. APORTACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO Y LIMITACIONES

La principal aportación de nuestro trabajo es que demuestra la tendencia creciente de la incidencia, muestra una enfermedad en franco crecimiento, que involucra especialmente a los varones ancianos.

Se asemeja a un estudio de base poblacional, que aporta información sobre las características reales de la EI en el anciano, dado que se trata de un estudio realizado en un centro sin cirugía cardíaca, evitando los sesgos de selección y derivación de la mayoría de los estudios de centros quirúrgicos o estudios multicéntricos.

Una de las fortalezas del estudio es que se trata de un registro prospectivo realizado por el mismo equipo de expertos en patología infecciosa, a lo largo de todo el periodo y que ha evaluado y participado en el manejo de la práctica totalidad de los episodios, lo que garantiza la homogeneidad en su manejo.

La limitación de nuestro trabajo es que se trata de un estudio de un único centro, en una zona geográfica concreta, con unas características específicas y por tanto los resultados pueden no ser aplicables a otras zonas geográficas.

8. CONCLUSIONES

1. Encontramos un aumento muy relevante de los casos y de la tasa de incidencia de EI que afecta fundamentalmente a varones ancianos, y dentro de ellos a los mayores de 80 años. Esta tendencia creciente se mantiene a lo largo del estudio.
Revela un incremento de la proporción de pacientes ancianos en la EI en los últimos años, que se refleja en un aumento de la edad media.
2. Nuestros ancianos presentan una mayor proporción de factores predisponentes tanto cardíacos como no cardíacos que indican un mayor riesgo de EI.
3. Presentan un perfil microbiológico característico descrito en los ancianos con mayor proporción de *Enterococcus faecalis* y *S. CoN* y menor prevalencia de *S. aureus*.
En contraste con lo descrito en otras series *Streptococcus bovis* es el microorganismo más frecuente en todos los grupos de edad.
4. La población anciana, especialmente los octogenarios presentan con mayor frecuencia sintomatología inespecífica por lo que se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico.
Tienen un curso más insidioso, desarrollan menos eventos embólicos, menor disfunción valvular e insuficiencia cardíaca de menor grado.
5. El rendimiento de la ecocardiografía en ancianos es menor.
6. A pesar de que la proporción de pacientes con indicación de cirugía es similar a los jóvenes, los ancianos se operan menos tanto durante el ingreso como durante el seguimiento. Hecho que se acrecienta con la edad, afectando más a los muy ancianos.
La inclusión de escalas de fragilidad en la evaluación prequirúrgica parece fundamental para optimizar la selección de pacientes ancianos para cirugía.
7. No encontramos diferencias en el pronóstico entre los grupos de ancianos, lo que sugiere que la edad en sí misma no es un factor pronóstico independiente.
8. La proporción de pacientes intervenidos en nuestra serie es baja en general, sin embargo, no se observa un impacto en el pronóstico. La mortalidad está dentro del rango de otras publicaciones, lo cual probablemente este en relación con un bajo sesgo de derivación.
9. Nuestro estudio permite obtener una foto de la endocarditis en nuestro medio que retrataría: un paciente octogenario, comórbido, portador de prótesis valvular cardíaca con infección estreptocócica o enterocócica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.Fye W. Jean François Fernel. *Clin Cardiol.* 1997 DEC;20(12):1037-8. doi: 10.1002/clc.4960201214.
- 2.Major R. Notes on the history of endocarditis. *Bull Hist. Med.* 1945; 17:351-9.
- 3.Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J.* 1885 Mar 14;1(1263):522-6. doi: 10.1136/bmj.1.1263.522
- 4.Durack, D.T., A.S. Lukes, and D.K. Bright, New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*, 1994; 96(3): p. 200-9.
- 5.Li, J.S., et al., Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2000. 30(4): p. 633-8.
- 6.Habib, G.; Lancellotti, P.; Antunes, M.J.; Bongiorni M.G.; Casalta, J.P, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis. *Eur. Heart J.* 2015, 36, 3075–3123
- 7.Contreposi,A. Towards a history of Infective Endocarditis. *Medical History*,1996, 40:25-54
8. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009 Oct;30(19):2369-413.
- 9.Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002 Jul 3;288 (1):75–81.
- 10.Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(2):196-203.
- 11.Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007 Sep;132(3):1025–35.
- 12.Lucrecia MB, Cracco MA, Fernández Osés P, Iribarren AC, Ronderos R, et al. Infective endocarditis in Argentina: what have we learned in the last 25 years? *Medicina (B Aires)*. 2019;79(4):257-264
- 13.Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ermez S, Abid F, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis* 2007 Sep; 11(5):430-3.
- 14.Sucu M, Davutoglu V, Ozer O, Aksoy M. Epidemiological, clinical and microbiological profile of infective endocarditis in a tertiary hospital in the South-East Anatolia Region. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010 Mar;38(2):107-11
- 15.Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart* 2007 Dec;93(12):1510-9.
- 16.Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton.Suty C, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J.*1995 Mar;16(3):394-401.

17. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, 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):2795–2804.
18. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011 Feb 23;11:48.
19. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study. *Plos One*. 2013;8(3): e60033.
20. Keller K, von Bardleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, et al. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol* 2017 Jan 15;119(2):317–322.
21. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017 Feb;7(1):27–35
22. Jordal S, Kittang BR, Salminen P-R, Eide GE, Kommedal Ø, et al. Infective endocarditis in Western Norway: a 20-year retrospective survey. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Oct;50(10):757–763.
23. Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Rodríguez Pérez JA, et al. Incidence, microbiology, and outcomes in patients hospitalized with infective endocarditis. *Circulation* 2020 Jun 23;141(25):2067–2077.
24. Jensen AD, Bundgaard H, Butt JH, Bruun NE, Voldstedlund M, et al. Temporal changes in the incidence of infective endocarditis in Denmark 1997-2017: a nationwide study. *Int J Cardiol* 2021 Mar 1; 326:145–152.
25. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, Arshad V, Tariq W, et al. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart*. 2021 Oct;8(2): e001846.
26. Goulet V, Etienne J, Fleurette J, Netter R. *Infectious Endocarditis in France. Epidemiological characteristics. Presse Med*. 1986 Oct 25;15(37):1855-8
27. Sy RW, Kritharides L Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1890-7.
28. Nishimura, Rick; MD, FACC; FAHA, Chair; Carabello, Blase; MD, FACC; Faxon, David; MD, FACC; Freed, Michael; MD, FACC; Lytle, Bruce; MD, FACC; et al. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008, 118 (8): 887-896
29. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30:2369-413.
30. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, et al; AEPEI Study Group. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29;59(22):1968-76
31. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015 Mar 28;385(9974):1219-28.

32. Keynan Y, Rubinstein E. Pathophysiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*, 2013. 15(4): p. 342-6.
33. Hu W, Wang X, Su G. Infective endocarditis complicated by embolic events: Pathogenesis and predictors. *Clin Cardiol*. 2021 Mar; 44(3):307-315.
34. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91(5):571-575
35. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(1):46–53.
36. N. Fernandez-Hidalgo, P. Tornos. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Sep; 66(9):728–733
37. Alonso-Valle H, Fariñas-Alvarez C, Bernal-Marco JM, García-Palomo JD, Gutiérrez-Díez F, et al. The changing face of prosthetic valve endocarditis at a tertiary-care hospital: 1986-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Jan;63(1):28-35.
38. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, Moreno S. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: an increasing trend in native valve cases. *Chest*. 2005 Aug;128(2):772-9
39. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 15;47(10):1287-97
40. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened ?. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 15;38(6):843-50
41. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, Reguera JM, Nouredine M, de la Torre J, de Alarcón A; Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Nov;16(11):1683-90.
42. Heredia Campos G, Resúa Collazo A, Fernández-Avilés Irache C, Anguita Gámez P, Castillo Domínguez JC, et al. Healthcare-associated nosocomial and nosohusial infective endocarditis: are there any differences? *Rev Esp Cardiol*. 2022Nov;75(11):960-962.
43. Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosa L, Vallejo Camazón N, Sopena Galindo N, et al. Associated factors and descriptive analysis of healthcare-related infective endocarditis in a tertiary reference hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Jan;31(1):15-22
44. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, et al (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Nov;16(11):1683-90.
45. Kiriyaama H, Daimon M, Nakanishi K, Kaneko H, Nakao T, et al. Comparison Between Healthcare-Associated and Community-Acquired Infective Endocarditis at Tertiary Care Hospitals in Japan. *Circ J*. 2020 Mar 25;84(4):670-676
46. Musci T, Grubitzsch H. Healthcare-Associated Infective Endocarditis-Surgical Perspectives. *J Clin Med*. 2022 Aug 24;11(17):4957
47. Guo M, St Pierre E, Clemence J Jr, Wu X, Tang P, et al. Impact of Chronic Renal Failure on Surgical Outcomes in Patients With Infective Endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2021 Mar;111(3):828-835
48. Ruiz M, Sánchez MP, Domínguez JC, Pineda SO, Peñas ER, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical features and outcome. *J Heart Valve Dis*. 2005 Jan;14(1):11-4

49. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron*. 2002 Jun;91(2):203-9.
50. Pericàs JM, Llopis J, Jiménez-Exposito MJ, Kourany WM, Almirante B, et al; ICE Investigators. Infective Endocarditis in Patients on Chronic Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 6;77(13):1629-1640
51. Pérez De Isla L, Zamorano JL, Almería C, Rodrigo JL, Piedra I, et al. Infective endocarditis in patients with chronic liver disease: clinical and prognostic assessment. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Aug;56(8):794-800
52. Khan MZ, Munir MB, Khan MU, Kuprica T, Balla S. Burden of Infective Endocarditis in Homeless Patients in the United States: A National Perspective. *Am J Med Sci*. 2021 Jul;362(1):39-47
53. Garg R, Aggarwal M, Ahuja KR, Singh A, Sanaka MR, et al. Trends and outcomes of infective endocarditis in cirrhosis: a propensity-matched national study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1):e580-e586.
54. Fernández Guerrero ML, González López J, Górgolas M. Infectious endocarditis in patients with cirrhosis of the liver: a model of infection in the frail patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Oct;29(10):1271-5
55. Ioannou P, Savva E, Kofteridis DP. Infective endocarditis in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *J Chemother*. 2021 Nov;33(7):443-451
56. López-Dupla M, Hernández S, Olona M, Mercé J, Lorenzo A, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in individuals of the general population managed at a teaching hospital without cardiac surgery facilities. Study of 120 cases. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Nov;59(11):1131-9
57. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, et al; Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis*. 2010 Jan 22; 10:17
58. Pericàs JM, Llopis J, Athan E, Hernández-Meneses M, Hannan MM, et al; International Collaboration on Endocarditis (ICE) Investigators. Prospective Cohort Study of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 9;77(5):544-555.
59. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1992; 117:567-72.
60. Castillo Domínguez JC, Anguita Sánchez MP, Ramírez Moreno A, Siles Rubio JR, Mesa Rubio D, et al. Clinical features and prognosis of infective endocarditis in the elderly. *Rev Esp Cardiol*. 2000 Nov;53(11):1437-42.
61. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):892-7.
62. Sevilla T, Revilla A, López J, Vilacosta I, Sarriá C, et al. Influence of sex on left-sided infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Dec;63(12):1497-1500.
63. Sambola A, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Roca I, González-Alujas T, et al. Sex differences in native-valve infective endocarditis in a single tertiary-care hospital. *Am J Cardiol*. 2010 Jul 1;106(1):92-8.
64. Benvenega RM, De Rosa R, Silverio A, Maturro R, Zambrano C, et al. Infective endocarditis and diabetes mellitus: Results from a single-center study from 1994 to 2017. *PLoS One*. 2019 Nov 18;14(11):e0223710.
65. Wei XB, Liu YH, Huang JL, Chen XL, Yu DQ, et al. Prediabetes and diabetes are both risk factors for adverse outcomes in infective endocarditis. *Diabet Med*. 2018 Nov;35(11):1499-1507
66. Østergaard L, Mogensen UM, Bundgaard JS, Dahl A, Wang A, et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 1;278:280-284.

67. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG Jr. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 27;172(4):363-5.
68. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, et al; AEPEI Study Group. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(9):1230-9.
69. Asgeirsson H, Thalme A, Kristjansson M, Weiland O. Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* endocarditis--a 10-year single-centre northern European experience. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Aug;21(8):772-8.
70. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, et al; EURO-ENDO Investigators. 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):3222-3232.
71. Vance G, Fowler, Jr., Linda L. Sanders. Infective Endocarditis Due to *Staphylococcus aureus*: 59 Prospectively Identified Cases with Follow-up *Clinical Infectious Diseases* 1999; 28:106–14
72. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill FR 3rd, St Sauver JL, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):834-9.
73. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):322-32.
74. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Jan;88(1):1-22.
75. Chu VH, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, et al; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):232-42
76. Siciliano RF, Randi BA, Gualandro DM, Sampaio RO, Bittencourt MS, et al. Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited: Prospective study and literature review. *Int J Infect Dis*. 2018 Feb;67:3-6.
77. Kyaw H, Raju F, Shaikh AZ, Lin AN, Lin AT, et al. *Staphylococcus Lugdunensis* Endocarditis and Cerebrovascular Accident: A Systemic Review of Risk Factors and Clinical outcome. *Cureus*. 2018 Apr 12;10(4):e2469
78. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007 Mar;28(6):760-5.
79. Edelstein S, Yahalom M. Cardiac device-related endocarditis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment — a review. *Int J Angiol* 2009;18:167– 72
80. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 24;69(3):325-344.
81. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, et al; International Collaboration on Endocarditis Study Group. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Dec;19(12):1140-7.

82. Escolà-Vergé L, Fernández-Hidalgo N, Larrosa MN, Fernandez-Galera R, Almirante B. Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis at a referral center (2007-2018). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jun;40(6):1137-1148
83. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, et al; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):463-73.
84. Pericàs JM, Corredoira J, Miró JM. Colorectal Adenomas. Hospital Clínic–Lucus Augusti Working Group for Endocarditis. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):387-8
85. Pericàs JM, Corredoira J, Moreno A, García-País MJ, Falces C, et al; Hospital Clínic and Hospital Lucus Augusti Infective Endocarditis Investigators. Relationship Between *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis and Colorectal Neoplasm: Preliminary Results From a Cohort of 154 Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Jun;70(6):451-458.
86. Escolà-Vergé L, Peghin M, Givone F, Pérez-Rodríguez MT, Suárez-Varela M, et al. Prevalence of colorectal disease in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: results of an observational multicenter study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Sep;73(9):711-717
87. Escrihuela-Vidal F, López-Cortés LE, Escolà-Vergé L, De Alarcón González A, Cuervo G, et al; Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES) Cohort Investigators and the Barcelona Endocarditis Study Team (BEST). Clinical Features and Outcomes of *Streptococcus anginosus* Group Infective Endocarditis: A Multicenter Matched Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Mar 29;8(6):ofab163.
88. Estévez A, Marín M, Sánchez-Carrillo C, Machado M, Alcalá L, et al. *Abiotrophia* spp. and *Granulicatella* spp. Infective Endocarditis: A Contemporary Perspective. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2022 Aug 18;14(3):23.
89. Öberg J, Nilson B, Gilje P, Rasmussen M, Inghammar M. Bacteraemia and infective endocarditis with *Streptococcus bovis*-*Streptococcus equinus*-complex: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond)*. 2022 Oct;54(10):760-765.
90. Corredoira J, Grau I, Garcia-Rodriguez JF, Romay E, Cuervo G, et al. Species and biotypes of *Streptococcus bovis* causing infective endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Apr;41(4):215-220.
91. Corredoira J, Alonso MP, Coira A, Casariego E, Arias C, et al. Characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis and its differences with *Streptococcus viridans* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Apr;27(4):285-91
92. Corredoira J, Grau I, Garcia-Rodriguez JF, Alonso-Garcia P, Garcia-Pais MJ, et al. The clinical epidemiology and malignancies associated with *Streptococcus bovis* biotypes in 506 cases of bloodstream infections. *Infect*. 2015 Sep;71(3):317-25
93. Oravec T, Oravec SA, Leigh J, Matthews L, Ghadaki B, et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis in Canada: a multicenter retrospective nested case control analysis. *BMC Infect Dis*. 2022 Jan 4;22(1):18
94. Ivanova-Georgieva R, Ruiz-Morales J, García-Cabrera E, García-López MV, Gálvez-Acebal J, et al. Left-sided infective endocarditis caused by *Streptococcus agalactiae*: rare and serious. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Feb;38(2):265-275
95. Machado C, Almeida C, Santos E, Pelicano N, Dourado R, et al. *Streptococcus agalactiae* endocarditis. *Rev Port Cardiol*. 2012 Sep;31(9):619-21.
96. Khaledi M, Sameni F, Afkhami H, Hemmati J, Asareh Zadegan Dezfuli A, et al. Infective endocarditis by HACEK: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2022 Aug 19;17(1):185.

97. Bläckberg A, Morenius C, Olaison L, Berge A, Rasmussen M. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria—a registry-based comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Sep;40(9):1919-1924
98. Revest M, Egmann G, Cattoir V, Tattevin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016; 14(5):523–30
99. Bouza E, Muñoz P, Burillo A. Gram-negative endocarditis: disease presentation, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2021 Dec 1;34(6):672-680.
100. Calderón Parra J, De Castro-Campos D, Muñoz García P, Olmedo Samperio M, Marín Arriaza M, et al; Spanish Collaboration on Infectious Endocarditis Group (GAMES) investigators. Non-HACEK gram negative bacilli endocarditis: Analysis of a national prospective cohort. *Eur J Intern Med*. 2021 Oct;92:71-78.
101. Kim HD, Amirthalingam S, Kim SL, Lee SS, Rangasamy J, Hwang NS. Biomimetic Materials and Fabrication Approaches for Bone Tissue Engineering. *Adv Healthc Mater*. 2017 Dec;6(23).
102. Bohbot Y, Habib G, Laroche C, Stöhr E, Chirouze C, et al; EORP EURO-ENDO Registry Investigators Group. Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jul;24(7):1253-1265
103. Nadji G, Rusinaru D, Réyadi JP, Jeu A, Sorel C, et al. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jul;11(7):668-75.
104. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(16):2027-33
105. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005 May;91(5):571-5
106. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, et al; Aorto-Cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006 Nov 1;98(9):1254-60.
107. López J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(23):1749-54.
108. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, et al; ICE Investigators. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007 Dec;154(6):1086-94.
109. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J*. 2003 Aug;146(2):311-6.
110. Del Val D, Abdel-Wahab M, Mangner N, Durand E, Ihlemann N, et al. Stroke Complicating Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2021 May 11;77(18):2276-2287.
111. Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Mar 30;19(5):23
112. Valenzuela I, Hunter MD, Sundheim K, Klein B, et al. Clinical risk factors for acute ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with infective endocarditis. *Intern Med J*. 2018 Sep;48(9):1072-1080.
113. Mishra A, Sahu KK, Abraham BM, Sargent J, Kranis MJ, et al. Predictors, patterns and outcomes following Infective endocarditis and stroke. *Acta Biomed*. 2022 May 11;93(2):e2022203.
114. Das AS, McKeown M, Jordan SA, Li K, Regenhardt RW, et al. Neurological Complications and Clinical Outcomes of Infective Endocarditis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022 Aug;31(8):106626.

115. Scheggi V, Menale S, Tonietti B, Bigiarini C, Giovacchini J, et al. Impact of septic cerebral embolism on prognosis and therapeutic strategies of infective endocarditis: a retrospective study in a surgical centre. *BMC Infect Dis.* 2022 Jun 17;22(1):554.
116. Grabowski M, Hryniewiecki T, Janas J, Stępińska J. Clinically overt and silent cerebral embolism in the course of infective endocarditis. *J Neurol.* 2011 Jun;258(6):1133-9.
117. Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine (Baltimore).* 1992 Jan;71(1):52-7.
118. Carena J, Marcucci G, Salomón S. Clinical significance of persistent or recurrent fever during the treatment of infective endocarditis. *Medicina (B Aires).* 2004;64(3):193-7.
119. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med.* 1987 Oct;83(4):626-34
120. Hermans PE. The clinical manifestations of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982 Jan;57(1):15-21.
121. Churchill MA Jr, Geraci JE, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med.* 1977 Dec;87(6):754-9.
122. Murillo O, Grau I, Gomez-Junyent J, Cabrera C, Ribera A, et al. Endocarditis associated with vertebral osteomyelitis and septic arthritis of the axial skeleton. *Infection.* 2018 Apr;46(2):245-251.
123. González-Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J, Crespo F, García-Porrúa C, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore).* 2001 Jan;80(1):9-19.
124. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2005 Jul 5;112(1):69-75.
125. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, Navia J, Gordon S, et al. Association of Vegetation Size With Embolic Risk in Patients With Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018 Apr 1;178(4):502-510.
126. Yang A, Tan C, Adhikari NKJ, Daneman N, Pinto R, et al. Time-sensitive predictors of embolism in patients with left-sided endocarditis: Cohort study. *PLoS One.* 2019 Apr 25;14(4):e0215924.
127. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J.* 1992 Apr;13(4):446-52.
128. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, et al; Investigators of the Italian Study on Endocarditis. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis.* 2014 Apr 29;14:230.
129. Rasigade JP, Leclère A, Alla F, Tessier A, Bes M, et al; AEPEI Study Group. *Staphylococcus aureus* CC30 Lineage and Absence of *sed,j,r*-Harboring Plasmid Predict Embolism in Infective Endocarditis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Jun 8; 8:187.
130. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol.* 2001 Oct 15;88(8):871-5.
131. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J.* 2003 Aug;146(2):311-6.
132. Lacey MJ, Raza S, Rehman H, Puri R, Bhatt DL, et al. Coronary Embolism: A Systematic Review. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020 Mar;21(3):367-374

133. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, et al. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 28;110(3):334-9
134. Carneiro TS, Awtry E, Dobrilovic N, Fagan MA, Kimmel S, et al. Neurological Complications of Endocarditis: A Multidisciplinary Review with Focus on Surgical Decision Making. *Semin Neurol.* 2019 Aug;39(4):495-506.
135. Salaun E, Touil A, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, et al. Intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018 Dec;111(12):712-721
136. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med.* 1981 Apr;94(4 pt 1):505-18.
137. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis.* 2023 Aug 22;77(4):518-526.
138. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):3948-4042
139. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015 Oct 13;132(15):1435-86.
140. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; Council on Cardiovascular Disease in Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Interdisciplinary Council on Quality of Care; American Heart Association. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Jan 26;121(3):458-77
141. Reynolds HR, Jagen MA, Tunick PA, Kronzon I. Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16:67– 70.
142. Murphy DJ, Din M, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults. *J Nucl Cardiol.* 2019 Feb;26(1):303-308
143. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb 3;53(5):436-44.
144. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol.* 2012 Nov;22(11):2407-14.
145. Ye W, Ren G, Zhong X, Jian X, Chen O, et al. ECG-gated CT in Aortic Perivalvular Abscess: Comparison with Transesophageal Echocardiography and Intraoperative Findings. *Radiology.* 2020 Nov;297(2):334-341.
146. Hryniewiecki T, Zatorska K, Abramczuk E, Zakrzewski D, Szymański P, et al. The usefulness of cardiac CT in the diagnosis of perivalvular complications in patients with infective endocarditis. *Eur Radiol.* 2019 Aug;29(8):4368-4376.

147. Koo HJ, Yang DH, Kang JW, Lee JY, Kim DH, et al. Demonstration of infective endocarditis by cardiac CT and transoesophageal echocardiography: comparison with intra-operative findings. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb 1;19(2):199-207.
148. Hughes D, Linchangco R, Reyalden R, Xu B. Expanding utility of cardiac computed tomography in infective endocarditis: A contemporary review. *World J Radiol*. 2022 Jul 28;14(7):180-193
149. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 11;61(23):2374-82.
150. Hutt E, Kaur S, Jaber WA. Modern tools in cardiac imaging to assess myocardial inflammation and infection. *Eur Heart J Open*. 2023 Mar 3;3(2):oead019
151. Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, Maffongelli G, Calisti G, et al. 18-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: an additional tool in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *Int J Infect Dis*. 2014 Nov;28:219-24.
152. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, et al. Added value of ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med*. 2012 Aug;53(8):1235-43.
153. Holcman K, Szot W, Rubiś P, Leśniak-Sobelga A, Hlawaty M, et al. ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT and transthoracic echocardiography diagnostic value in infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr;35(4):749-758.
154. Wang TKM, Sánchez-Nadales A, Igbinomwanhia E, Cremer P, Griffin B, et al. Diagnosis of Infective Endocarditis by Subtype Using ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: A Contemporary Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun;13(6):e010600.
155. Ten Hove D, Slart RHJA, Sinha B, Glaudemans AWJM, Budde RPJ. ¹⁸F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis: Indications and Approaches for Standardization. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Aug 7;23(9):130.
156. Béraud G, Pulcini C, Paño-Pardo JR, Hoen B, Beovic B, et al; ESGAP. How do physicians cope with controversial topics in existing guidelines for the management of infective endocarditis? Results of an international survey. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Feb;22(2):163-170.
157. Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, Hubert S, Salaun E, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Microbiol Infect*. 2017 Oct;23(10):736-739
158. Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Martí-Amarista CE. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 14;5(5):CD009880.
159. 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. *Clin Infect Dis*. 1995 Dec;21(6):1406-10.
160. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med*. 1988 Oct 15;109(8):619-24.
161. Crémeux AC, Mazière B, Vallois JM, Ottaviani M, Bouvet A, et al. Ceftriaxone diffusion into cardiac fibrin vegetation. Qualitative and quantitative evaluation by autoradiography. *Fundam Clin Pharmacol*. 1991;5(1):53-60.
162. Crémeux AC, Saleh-Mghir A, Vallois JM, Mazière B, Muffat-Joly M, et al. Efficacy of temafloxacin in experimental *Streptococcus adjacens* endocarditis and autoradiographic diffusion pattern of [¹⁴C]temafloxacin in cardiac vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Oct;36(10):2216-21.

163. Fantin B, Leclercq R, Ottaviani M, Vallois JM, Maziere B, et al. In vivo activities and penetration of the two components of the streptogramin RP 59500 in cardiac vegetations of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Mar;38(3):432-7.
164. Wo S, Dubrovskaya Y, Siegfried J, Papadopoulos J, Jen SP. Clinical Outcomes of Ceftriaxone vs Penicillin G for Complicated Viridans Group Streptococci Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Nov 7;8(1):ofaa542.
165. Wilson WR, Geraci JE. Treatment of streptococcal infective endocarditis. *Am J Med*. 1985 Jun 28;78(6B):128-37.
166. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis*. 1998 Dec;27(6):1470-4.
167. Lemaigen A, Bernard L, Tattevin P, Bru JP, Duval X, et al; RODEO (Relais Oral Dans le traitement des Endocardites à staphylocoques ou streptocoques) and AEPEI (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse) study groups. Oral switch versus standard intravenous antibiotic therapy in left-sided endocarditis due to susceptible staphylococci, streptococci or enterococci (RODEO): a protocol for two open-label randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2020 Jul 14;10(7):e033540.
168. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology*. 2006;105(4):234-9
169. Shelburne SA 3rd, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect*. 2007 Feb;54(2):e99-101.
170. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, et al, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Feb;67(2):269-89.
171. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 15;44(12):1585-92.
172. Mishra NN, Abdelhady W, Elsayed AM, Lapitan C, Proctor RA, et al. Combinations of Daptomycin plus Ceftriaxone, but Not Ascending Daptomycin Dose-Regimens, Are Effective in Experimental Endocarditis Caused by *Streptococcus mitis-oralis* Strains: Target Tissue Clearances and Prevention of Emergence of Daptomycin-Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 Apr 18;67(4):e0147222.
173. Pallotto C, Sbrana F, Ripoli A, Lupia T, Corcione S, et al. Daptomycin-based aminoglycoside-sparing therapy for streptococcal endocarditis: a retrospective multicenter study. *J Chemother*. 2021 Oct;33(6):435-439
174. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, et al. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med*. 2012 Jun;20(2):67-74.
175. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, et al. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis*. 2015 Feb; 31:56-8.
176. Luque Paz D, Lakbar I, Tattevin P. A review of current treatment strategies for infective endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Mar;19(3):297-307.
177. Drinković D, Morris AJ, Pottumarthy S, MacCulloch D, West T. Bacteriological outcome of combination versus single-agent treatment for staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Nov;52(5):820-5.
178. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med*. 1982 Oct;97(4):496-503.

179. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 15;48(6):713-21.
180. Ramos-Martínez A, Muñoz Serrano A, de Alarcón González A, Muñoz P, Fernández-Cruz A, et al; Spanish Collaboration on Endocarditis – Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES). Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis. *J Infect Chemother*. 2018 Jul;24(7):555-562.
181. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jul;52(7):2463-7.
182. Ryder JH, Tong SYC, Gallagher JC, McDonald EG, Thevarajan I, et al. Deconstructing the Dogma: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Adjunctive Gentamicin and Rifampin in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Oct 31;9(11):ofac583.
183. García-de-la-Mària C, Gasch O, Castañeda X, García-González J, Soy D, et al; Hospital Clínic Endocarditis Study Group. Cloxacillin or fosfomicin plus daptomycin combinations are more active than cloxacillin monotherapy or combined with gentamicin against MSSA in a rabbit model of experimental endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Dec 1;75(12):3586-3592.
184. Grillo S, Cuervo G, Carratalà J, Grau I, Pallarès N, et al. Impact of β -Lactam and Daptomycin Combination Therapy on Clinical Outcomes in Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 15;69(9):1480-1488.
185. Cheng MP, Lawandi A, Butler-Laporte G, De l'Etoile-Morel S, Paquette K, et al. Adjunctive daptomycin in the treatment of methicillin-susceptible staphylococcus aureus bacteremia: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa1000.
186. Grillo S, Puig-Asensio M, Schweizer ML, Cuervo G, Oriol I, et al. The Effectiveness of Combination Therapy for Treating Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Systematic Literature Review and a Meta-Analysis. *Microorganisms*. 2022 Apr 20;10(5):848.
187. Grillo S, Pujol M, Miró JM, López-Contreras J, Euba G, et al; SAFO study group. Cloxacillin plus fosfomicin versus cloxacillin alone for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a randomized trial. *Nat Med*. 2023 Oct;29(10):2518-2525.
188. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *AM J Med*. 2007 Oct;120(10 Suppl 1):S28-33.
189. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimarães AC, et al; International Collaboration on Endocarditis. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec;57(12):6213-22.
190. Guleri A, Utili R, Dohmen P, Petrosillo N, Piper C, et al. Daptomycin for the Treatment of Infective Endocarditis: Results from European Cubicin(®) Outcomes Registry and Experience (EU-CORE). *Infect Dis Ther*. 2015 Sep;4(3):283-96.
191. Tong SYC, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, et al; Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Feb 11;323(6):527-537.
192. del Río A, García-de-la-Mària C, Entenza JM, Gasch O, Armero Y, et al; Hospital Clínic Experimental Endocarditis Study Group. Fosfomicin plus β -Lactams as Synergistic Bactericidal Combinations for Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant and Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Nov 2;60(1):478-86.

193. Pujol M, Miró JM, Shaw E, Aguado JM, San-Juan R, et al; MRSA Bacteremia (BACSARM) Trial Investigators. Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021 May 4;72(9):1517-1525.
194. Jorgensen SCJ, Zasowski EJ, Trinh TD, Lagnf AM, Bhatia S, et al. Daptomycin Plus β -Lactam Combination Therapy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24;71(1):1-10.
195. Werth BJ, Barber KE, Ireland CE, Rybak MJ. Evaluation of ceftaroline, vancomycin, daptomycin, or ceftaroline plus daptomycin against daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model of simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jun;58(6):3177-81
196. Ahmad O, Crawford TN, Myint T. Comparing the Outcomes of Ceftaroline Plus Vancomycin or Daptomycin Combination Therapy Versus Monotherapy in Adults with Complicated and Prolonged Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Bacteremia Initially Treated with Supplemental Ceftaroline. *Infect Dis Ther*. 2020 Mar;9(1):77-87.
197. Kufel WD, Parsels KA, Blaine BE, Steele JM, Mahapatra R, et al. Vancomycin plus ceftaroline for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pharmacotherapy*. 2023 Jan;43(1):15-23.
198. Patel D, Brown ML, Edwards S, Oster RA, Stripling J. Outcomes of Daptomycin Plus Ceftaroline Versus Alternative Therapy for Persistent Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Mar;61(3):106735.
199. Gavalda J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*. 2007 Apr 17;146(8):574-9
200. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(9):1261-8.
201. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, et al; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Dec;20(12):O1075-83.
202. Smith JR, Barber KE, Raut A, Aboutaleb M, Sakoulas G, et al. β -Lactam combinations with daptomycin provide synergy against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1738-43
203. Polidori M, Nuccorini A, Tascini C, Gemignani G, Iapoce R, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) bacteremia in infective endocarditis successfully treated with combination daptomycin and tigecycline. *J Chemother*. 2011 Aug;23(4):240-1.
204. Herrera-Hidalgo L, Fernández-Rubio B, Luque-Márquez R, López-Cortés LE, Gil-Navarro MV, et al. Treatment of *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis: A Continuing Challenge. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Apr 4;12(4):704.
205. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Aug;58(2):273-80.
206. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis*. 2001 May 1;32(9):1373-5.
207. Wareham DW, Abbas H, Karcher AM, Das SS. Treatment of prosthetic valve infective endocarditis due to multi-resistant Gram-positive bacteria with linezolid. *J Infect*. 2006 Apr;52(4):300-4.

208. Lauridsen TK, Arpi M, Bruun NE. Linezolid therapy for infectious endocarditis. *Ugeskr Laeger*. 2010 Apr 19;172(16):1215-6
209. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1425-33.
210. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jul;16(1):9-13.
211. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, et al; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1 Suppl):S23-42.
212. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007 Mar;83(3):921-9.
213. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, et al. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012:307571.
214. Garcia-Valentin A, Mestres CA, Bernabeu E, Bahamonde JA, Martín I, et al. Validation and quality measurements for EuroSCORE and EuroSCORE II in the Spanish cardiac surgical population: a prospective, multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Feb;49(2):399-405.
215. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jan;141(1):98-106
216. Tleyjeh IM, Kashour T, Zimmerman V, Steckelberg JM, Wilson WR, et al. The role of valve surgery in infective endocarditis management: a systematic review of observational studies that included propensity score analysis. *Am Heart J*. 2008 Nov;156(5):901-9.
217. Delahaye F. Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Jan;104(1):35-44.
218. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, et al; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*. 2010 Mar 2;121(8):1005-13.
219. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011 Nov 23;306(20):2239-47.
220. Cecchi E, Ciccone G, Chirillo F, Imazio M, Cecconi M, et al. Mortality and timing of surgery in the left-sided infective endocarditis: an Italian multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Apr 1;26(4):602-609.
221. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, et al. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Mar;22(3):336-45.
222. Chatterjee S, Sardar P. Early surgery reduces mortality in patients with infective endocarditis: insight from a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013 oct 3;168(3):3094-7.
223. Jia L, Wang Z, Fu Q, Bu H, Wei M. Could Early Surgery Get Beneficial in Adult Patients with Active Native Infective Endocarditis? A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:3459468.
224. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Dec;110(6):1745-55.
225. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, et al; Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for

Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2272-84.

226. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013 Dec 9;8(12): e82665.

227. Yang X, Chen H, Zhang D, Shen L, An G, et al. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 May 27;29(8):1277-1286.

228. Ursi MP, Durante Mangoni E, Rajani R, Hancock J, Chambers JB, et al. Infective Endocarditis in the Elderly: Diagnostic and Treatment Options. *Drugs Aging*. 2019 Feb;36(2):115-124.

229. Fatima S, Dao B, Jameel A, Sharma K, Strogatz D, et al. Epidemiology of Infective Endocarditis in Rural Upstate New York, 2011 - 2016. *J Clin Med Res*. 2017 Sep;9(9):754-758.

230. Cecchi E, Chirillo F, Castiglione A, Faggiano P, Cecconi M, et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIEI): Focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015; 190:151-6.

231. Østergaard L, Voldstedlund M, Bruun NE, Bundgaard H, Iversen K, et al. Temporal Changes, Patient Characteristics, and Mortality, According to Microbiological Cause of Infective Endocarditis: A Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*. 2022 Aug 16;11(16):e025801

232. Kiriya H, Kaneko H, Itoh H, Kamon T, Morita K, Jo T, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in the ageing society: a nationwide retrospective study in Japan. *Open Heart*. 2021 Apr;8(1):e001627.

233. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1005-11.

234. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):806-12.

235. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*. 2017 Nov;103(21):1696-1703.

236. Davidson LJ, Davidson CJ. Transcatheter Treatment of Valvular Heart Disease: A Review. *JAMA*. 2021 Jun 22;325(24):2480-2494.

237. Tinica G, Tarus A, Enache M, Artene B, Rotaru I, et al. Infective endocarditis after TAVI: a meta-analysis and systematic review of epidemiology, risk factors and clinical consequences. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Jun 30;21(2):263-274.

238. Menchi-Elanzi M, Ramos-Rincón JM, Merino-Lucas E, Reus-Bañuls S, Torrús-Tendero D, et al. Infective endocarditis in elderly and very elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jul;32(7):1383-1388.

239. Kourany WM, Miro JM, Moreno A, Corey GR, Pappas PA, et al; ICE MD Investigators. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):613-9.

240. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, et al; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19):2095-103.

241. García-Albéniz X, Hsu J, Lipsitch M, Logan RW, Hernández-Díaz S, et al. Infective endocarditis and cancer in the elderly. *Eur J Epidemiol*. 2016 Jan;31(1):41-9.

242. Boleij A, Tjalsma H. The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug;13(8):719-24.

243. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov;53(9):870-8
244. Sharara AI, Abou Hamdan T, Malli A, El-Halabi MM, Hashash JG, et al. Association of *Streptococcus bovis* endocarditis and advanced colorectal neoplasia: a case-control study. *J Dig Dis*. 2013 Jul;14(7):382-7.
245. Hoen B, Briançon S, Delahaye F, Terhé V, Etienne J, et al. Tumors of the colon increase the risk of developing *Streptococcus bovis* endocarditis: case-control study. *Clin Infect Dis*. 1994 Aug;19(2):361-2.
246. Corredoira-Sánchez J, García-Garrote F, Rabuñal R, López-Roses L, García-País MJ, et al. Association between bacteremia due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*Streptococcus bovis* I) and colorectal neoplasia: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55(4):491-6.
247. Krishnan S, Eslick GD. *Streptococcus bovis* infection and colorectal neoplasia: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2014 Sep;16(9):672-80.
248. Khan Z, Siddiqui N, Saif MW. *Enterococcus Faecalis* Infective Endocarditis and Colorectal Carcinoma: Case of New Association Gaining Ground. *Gastroenterology Res*. 2018 Jun;11(3):238-240.
249. Silva ECF, Montalvão CR, Bonafé S. Infectious Endocarditis from *Enterococcus faecalis* Associated with Tubular Adenoma of the Sigmoid Colon. *Case Rep Infect Dis*. 2017;2017:3095031.
250. Corredoira J, Romay E, Pericàs JM, Miró JM. Associating enterococcal endocarditis and colorectal neoplasia: is colonoscopy mandatory? *Eur J Intern Med*. 2021 Mar;85:112-113
251. Pericàs JM, Ambrosioni J, Muñoz P, de Alarcón A, Kestler M, et al; GAMES Investigators. Prevalence of Colorectal Neoplasms Among Patients With *Enterococcus faecalis* Endocarditis in the GAMES Cohort (2008-2017). *Mayo Clin Proc*. 2021 Jan;96(1):132-146.
252. Corredoira J, García-País MJ, Coira A, Rabuñal R, García-Garrote F, et al. Differences between endocarditis caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus* spp. and their association with colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Aug;34(8):1657-65.
253. Lemos LHB, Silva LRD, Correa MG, Golebiovski W, Weksler C, et al. Infective Endocarditis in the Elderly: Distinct Characteristics. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Oct;117(4):775-781
254. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, Fernández C, Sarriá C, et al. Infective endocarditis in octogenarian patients. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Apr;64(4):329-33.
255. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003 Sep;24(17):1576-83.
256. Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, Salaun E, Hubert S, et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart*. 2017 Oct;103(20):1602-1609.
257. Bea C, Vela S, García-Blas S, Perez-Rivera JA, Díez-Villanueva P, et al. Infective Endocarditis in the Elderly: Challenges and Strategies. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jun 17;9(6):192.
258. Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, Ravasio V, Barbaro F, et al. Risk Factors and Outcomes of Endocarditis Due to Non-HACEK Gram-Negative Bacilli: Data from the Prospective Multicenter Italian Endocarditis Study Cohort. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Mar 27;62(4):e02208-17.
259. Loubet P, Lescure FX, Lepage L, Kirsch M, Armand-Lefevre L, et al. Endocarditis due to gram-negative bacilli at a French teaching hospital over a 6-year period: clinical characteristics and outcome. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(12):889-95.

260. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, Bermejo J, de Alarcón González A, et al; GAMES (Spanish Collaboration on Endocarditis — Grupos de Apoyo al Manejo de la Endocarditis en España). Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of inhospital mortality. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 1;220:162-5.
261. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, et al; European Association of Echocardiography. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Mar;11(2):202-19.
262. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med.* 1996 Jan;100(1):90-7.
263. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 1;40(7):997-1004.
264. Fraisse T, Gras Aygon C, Paccalin M, Vitrat V, De Wazieres B, et al. Aminoglycosides use in patients over 75 years old. *Age Ageing.* 2014 Sep;43(5):676-81.
265. Sandoe JA, Patel PA, Baig MW, West R. What is the effect of penicillin dosing interval on outcomes in streptococcal infective endocarditis?. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Nov;68(11):2660-3.
266. Hughes DW, Frei CR, Maxwell PR, Green K, Patterson JE, et al. Continuous versus intermittent infusion of oxacillin for treatment of infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May;53(5):2014-9.
267. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Jan;67(1):17-24.
268. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, et al; S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006 Aug 17;355(7):653-65.
269. Konychev A, Heep M, Moritz RK, Kreuter A, Shulutko A, et al. Safety and efficacy of daptomycin as first-line treatment for complicated skin and soft tissue infections in elderly patients: an open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Drugs Aging.* 2013 Oct;30(10):829-36.
270. Bock M, Van Hasselt JGC, Schwartz F, Wang H, Høiby N, et al. Rifampicin reduces plasma concentration of linezolid in patients with infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Dec 1;78(12):2840-2848.
271. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med.* 2019 Jan 31;380(5):415-424.
272. Pries-Heje MM, Wiingaard C, Ihlemann N, Gill SU, Bruun NE, et al. Five-Year Outcomes of the Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) Trial. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):601-602.
273. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Mar;39(3):650-5.
274. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, et al. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM.* 2002 May;95(5):291-7.
275. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, et al. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 15;45(6):753-60.
276. Brown E, Gould FK. Oral antibiotics for infective endocarditis: a clinical review. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Aug 1;75(8):2021-2027

277. Amodeo MR, Clulow T, Lainchbury J, Murdoch DR, Gallagher K, et al. Outpatient intravenous treatment for infective endocarditis: safety, effectiveness and one-year outcomes. *J Infect.* 2009 Dec;59(6):387-93.
278. Cervera C, del Río A, García L, Sala M, Almela M, et al; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. 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.
279. Partridge DG, O'Brien E, Chapman AL. Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre. *Postgrad Med J.* 2012 Jul;88(1041):377-81.
280. Duncan CJ, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, et al. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jul;68(7):1650-4.
281. Forestier E, Fraisse 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 2;11:199-206
282. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA.* 2003 Dec 24;290(24):3207-14
283. Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, et al. The clinical features and prognosis of infective endocarditis in the elderly from 2007 to 2016 in a tertiary hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2019 Nov 6;19(1):937.
284. Lin CY, Lu CH, Lee HA, See LC, Wu MY, Han Y, et al. Elderly versus non-elderly patients undergoing surgery for left-sided native valve infective endocarditis: A 10-year institutional experience. *Sci Rep.* 2020 Feb 14;10(1):2690.
285. Remadi JP, Nadji G, Goissen T, Zomvuama NA, Sorel C, et al. Infective endocarditis in elderly patients: clinical characteristics and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jan;35(1):123-9.
286. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 8;70(6):689-700.
287. Hammond-Haley M, Hartley A, Al-Khayatt BM, Delago AJ, Ghajar A, et al. Trends in the incidence and mortality of infective endocarditis in high-income countries between 1990 and 2019. *J.Int J Cardiol.* 2023 Jan 15;371:441-451.
288. Elamragy AA, Meshaal MS, El-Kholy AA, Rizk HH. Gender differences in clinical features and complications of infective endocarditis: 11-year experience of a single institute in Egypt. *Egypt Heart J.* 2020 Jan 21;72(1):5.
289. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, Sanders LL, Corey GR, et al. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis.* 1998 May;26(5):1165-8.
290. Sun J, Qiao Y, Zhao M, Magnussen CG, Xi B. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15-39 years in 204 countries/territories, 1990-2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Med.* 2023 Jun 26;21(1):222.
291. Nataloni M, Pergolini M, Rescigno G, Mocchegiani R. Prosthetic valve endocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010 Dec;11(12):869-83.
292. Del Val D, Panagides V, Mestres CA, Miró JM, Rodés-Cabau J. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jan 31;81(4):394-412

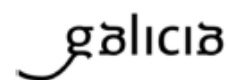
293. Giannitsioti E, Chirouze C, Bouvet A, Béguinot I, Delahaye F, et al; AEPEI Study Group. Characteristics and regional variations of group D streptococcal endocarditis in France. *Clin Microbiol Infect*. 2007 Aug;13(8):770-6.
294. Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, de Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Nov;86(6):363-377.
295. Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, et al. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med*. 2002 Dec;252(6):510-5.
296. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med*. 2005 Jul;118(7):759-66.
297. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Oct;24(10):665-70
298. Anderson DJ, Murdoch DR, Sexton DJ, Reller LB, Stout JE, et al. Risk factors for infective endocarditis in patients with enterococcal bacteremia: a case-control study. *Infection*. 2004 Apr;32(2):72-7.
299. Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, de la Torre-Lima J, Plata-Ciézar A, et al; Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Enterococcal endocarditis: a multicenter study of 76 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Dec;27(10):571-9
300. Noshak MA, Rezaee MA, Hasani A, Mirzaii M. The Role of the Coagulase-negative Staphylococci (CoNS) in Infective Endocarditis; A Narrative Review from 2000 to 2020. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(12):1140-1153
301. Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Lomas JM, et al; Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect*. 2011 Aug;63(2):131-8
302. Armiñanzas C, Fariñas-Alvarez C, Zarauza J, Muñoz P, González Ramallo V, et al. Role of age and comorbidities in mortality of patients with infective endocarditis. *Eur J Intern Med*. 2019 Jun;64:63-71.
303. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, et al. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 15;168(6):5243-8.
304. Chirillo F. New approach to managing infective endocarditis. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Jul;31(5):277-286.
305. van der Vaart TW, Bossuyt PMM, Durack DT, Baddour LM, Bayer AS, et al. External Validation of the 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Diagnostic Criteria for Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2024 Apr 10;78(4):922-929.
306. Lindberg H, Berge A, Jovanovic-Stjernqvist M, Hagstrand Aldman M, Krus D, et al. Performance of the 2023 Duke-International Society of Cardiovascular Infectious Diseases Diagnostic Criteria for Infective Endocarditis in Relation to the Modified Duke Criteria and to Clinical Management-Reanalysis of Retrospective Bacteremia Cohorts. *Clin Infect Dis*. 2024 Apr 10;78(4):956-963.
307. Papadimitriou-Olivgeris M, Monney P, Frank M, Tzimas G, Tozzi P, et al. Evaluation of the 2023 Duke-International Society of Cardiovascular Infectious Diseases Criteria in a Multicenter Cohort of Patients With Suspected Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2024 Apr 10;78(4):949-955

308. Goehringer F, Lalloué B, Selton-Suty C, Alla F, Botelho-Nevers E, et al; Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse—ObservatoireEI Study Group. Compared Performance of the 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases, 2000 Modified Duke, and 2015 European Society of Cardiology Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis in a French Multicenter Prospective Cohort. *Clin Infect Dis*. 2024 Apr 10;78(4):937-948.



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité de Ética de la Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro S/N
15781 Santiago de Compostela
A Coruña



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Lorenzo Armenteros del Olmo, Secretario Suplente del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 23/04/2019 la modificación del estudio:

Título: Registro de patología infecciosa atendida en la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Unidad de Trauma-sépticos y Unidad de Tuberculosis del Hospital Universitario Lucus Augusti
Versión: v1 de 5 de marzo de 2019
Promotor/a: Ramón Rabuñal Rey
Investigador/a: Ramón Rabuñal Rey
Código de Registro: 2019/245

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Lorenzo Armenteros Del Olmo (03/05/2019 14:29)
<https://sede.xunta.gal/cve?dce=SAOC-24C4-BOAH-OF4O-TIHT-NL55-6886-5406-05>



Anexo 2: Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de EI

Criterios mayores	Criterios menores
<p>Hemocultivo positivo para EI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microorganismos típicos de EI en 2 hemocultivos separados: Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, grupo HACEK, Staphylococcus aureus; o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario, o microorganismos consistentes con EI en hemocultivos persistentemente positivos definidos de la siguiente manera: al menos 2 hemocultivos positivos de extraídas con >12 h de diferencia o los 3 o la mayoría de ≥4 separados (con la primera y la última muestra extraídas al menos con 1 hora de diferencia) • Hemocultivo positivo único para Coxiella burnetii o título de anticuerpos IgG fase 1 ≥1:800 <p>Evidencia de afectación endocárdica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma positivo para EI definida de la siguiente manera: masa intracardiaca oscilante en la válvula o estructuras de soporte, en el trayecto de chorros regurgitantes, o sobre material implantado en ausencia de una explicación anatómica alternativa; absceso; o nueva dehiscencia parcial de válvula protésica o nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio o soplo preexistente insuficiente). (ETE recomendado para pacientes con válvulas protésicas, clasificado como mínimo posible EI por criterios clínicos, o EI complicada [absceso paravalvular]; TTE como primera prueba en otros pacientes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Condición cardíaca predisponente o UDVP • Fiebre, temperatura >38°C • Fenómenos vasculares, embolias arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway • Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide • Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo pero que no cumple con un criterio principal como se indicó anteriormente (excluye cultivos únicos positivos para estafilococos coagulasa negativos y organismos que no causan endocarditis) o evidencia serológica de infección activa con el organismo compatible con EI • Criterios ecocardiográficos menores eliminados

EI definida	<p><i>Criterios patológicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Microorganismos demostrados por cultivo o examen histológico de una vegetación, una vegetación que se ha embolizado o una muestra de absceso intracardíaco; o</i> • <i>Lesiones patológicas; vegetación o absceso intracardíaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa</i> <p><i>Criterios clínicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>2 criterios mayores, o</i> • <i>1 criterio mayor y 3 criterios menores, o</i> • <i>5 criterios menores</i>
Posible IE	<ul style="list-style-type: none"> • <i>1 criterio mayor y 1 criterio menor, o</i> • <i>3 criterios menores</i>
Rechazado	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnóstico alternativo firme ; o</i> • <i>Resolución del síndrome clínico con terapia antibiótica durante ≤ 4 días; o</i> • <i>Sin evidencia patológica de EI en cirugía o autopsia con terapia antibiótica ≤ 4 días;</i> • <i>no cumple con los criterios para una posible EI</i>

Eaboración propia (5).

Anexo 3: Definiciones de los criterios diagnósticos de endocarditis infecciosa de la ISCVID IE 2023

I. Criterios mayores	
A Microbiológicos	<p>Hemocultivos positivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microorganismos que comúnmente causan EI aislados en 2 o más set de hemocultivos separados (típico) <ul style="list-style-type: none"> o • Microorganismos que ocasional o raramente causan EI aislados en 3 o más conjunto de hemocultivos separados (no típico) <p>Pruebas de laboratorio positivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva u otra técnica basada en ácidos nucleicos para <i>Coxiella burnetii</i>, especies de <i>Bartonella</i> o <i>Tropheryma Whipplei</i> de sangre <ul style="list-style-type: none"> o • Título de anticuerpos IgG fase I de <i>Coxiella burnetii</i> >1:800, o aislamiento en un único hemocultivo <ul style="list-style-type: none"> o • III. Inmunofluorescencia indirecta (IFA) para la detección de anticuerpos IgM e IgG frente a <i>Bartonella henselae</i> o <i>Bartonella quintana</i> con título de IgG \geq1:800
B De imagen	<p>Ecocardiografía y TC cardíaca</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía y/o tomografía computarizada cardíaca que muestra vegetación, perforación valvular/valvas, aneurisma valvular/valvas, absceso, pseudoaneurisma, o fístula intracardíaca <ul style="list-style-type: none"> o • Nueva regurgitación valvular significativa en la ecocardiografía en comparación con imágenes previas. Empeoramiento o cambio de la regurgitación preexistente no es suficiente <ul style="list-style-type: none"> o • III. Nueva dehiscencia parcial de válvula protésica en comparación con imágenes anteriores <p>Tomografía computarizada por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (imagen PET/CT con [18F]FDG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Actividad metabólica anormal que involucra una válvula nativa o protésica, injerto de aorta ascendente (con evidencia concomitante de afectación valvular), cables de dispositivos intracardíacos u otro material protésico
C Quirúrgicos	Evidencia de EI documentada mediante inspección directa durante una cirugía cardíaca, ni criterios de imagen mayores, ni histológicos o posteriores microbiológica

II. Criterios menores	
A Predisposición	<ul style="list-style-type: none"> - Historia previa de EI - Válvula protésica - Reparación previa de válvulas. - Cardiopatía congénita - Más que regurgitación leve o estenosis de cualquier etiología - Dispositivo electrónico implantable intracardíaco endovascular (CIED) - Miocardiopatía hipertrófica obstructiva - Uso de drogas inyectables
B Fiebre Temperatura documentada superior a 38,0 °C	
C Fenómenos vasculares	Evidencia clínica o radiológica de embolia arterial, infartos pulmonares sépticos, absceso cerebral o esplénico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway, púrpura
D Fenómenos inmunológicos	Factor reumatoide positivo, nódulos de Osler, manchas de Roth o glomerulonefritis mediada por complejos inmunocomplejos
E Evidencia microbiológica que no cumple criterio mayor	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivos positivos para un microorganismo consistente con EI pero que no cumple con los requisitos del Criterio Mayor o • 2) Cultivo positivo, PCR u otra prueba basada en ácidos nucleicos (secuenciación de, hibridación in situ) para un organismo consistente con EI de un sitio corporal estéril que no sea tejido cardíaco, prótesis cardíaca o émbolo arterial; o un solo hallazgo de una bacteria de la piel por PCR en una válvula o alambre sin evidencia clínica o microbiológica adicional que lo respalde
F Criterios de imágenes	Actividad metabólica anormal detectada por PET/CT con [18F]FDG dentro de los 3 meses posteriores a la implantación de la válvula protésica, injerto de aorta ascendente (con evidencia concomitante de afectación valvular), cables del dispositivo intracardíaco u otro material protésico
G Criterios de examen físico	Nueva insuficiencia valvular identificada en la auscultación si no se dispone de ecocardiografía. El empeoramiento o cambio del soplo preexistente no es suficiente

Elaboración propia (137)

Anexo 4: Definición de los criterios diagnósticos modificados de endocarditis infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología de 2023

<p>Criterios mayores</p> <p>(i) Hemocultivos positivos para IE</p> <p>(a) Microorganismos típicos compatibles con EI en dos hemocultivos distintos: Streptococos orales, Streptococcus gallolyticus (antes S. bovis), grupo HACEK, S. aureus, E. faecalis</p> <p>(b) Microorganismos compatibles con EI en hemocultivos persistentemente positivos:</p> <ul style="list-style-type: none">• ≥ 2 hemocultivos positivos de muestras de sangre extraídas con >12 h de diferencia.• Los 3 o la mayoría de ≥ 4 cultivos de sangre separados (entre la primera y la última muestra extraídas con ≥ 1 h de diferencia). <p>(c) Hemocultivo único positivo para C. burnetii o título de anticuerpos IgG de fase I $>1:800$</p> <p>(ii) Imagen positiva para IE:</p> <p>Lesiones anatómicas y metabólicas valvulares, perivalvulares/periprotésicas y de material extraño características de EI detectadas mediante cualquiera de las siguientes técnicas de imagen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ecocardiografía (ETT y ETE).• TC cardíaca.• [18F]-FDG-PET/CT(A).• SPECT/CT de WBC
<p>Criterios menores</p> <p>(i) Condiciones predisponentes (es decir, enfermedades cardíacas predisponentes con riesgo alto o intermedio de EI o PWID) a</p> <p>(ii) Fiebre definida como temperatura $>38^{\circ}\text{C}$</p> <p>(iii) Diseminación vascular embólica (incluidas aquellas asintomáticas detectadas únicamente mediante imágenes):</p> <ul style="list-style-type: none">• Embolia/infartos y abscesos sistémicos y pulmonares importantes.• Complicaciones sépticas osteoarticulares hematógenas (es decir, espondilodiscitis).• Aneurismas micóticos.• Lesiones isquémicas/hemorrágicas intracraneales.• Hemorragias conjuntivales.• Lesiones de Janeway. <p>(IV) Fenómenos inmunológicos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Glomerulonefritis.• Nodos de Osler y manchas de Roth.• Factor reumatoide. <p>(V) Evidencia microbiológica:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hemocultivo positivo, pero no cumple con un criterio importante como se indicó anteriormente.• Evidencia serológica de infección activa con un organismo compatible con EI
<p>Clasificación de la EI al ingreso y durante el seguimiento</p> <p>Definitiva:</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 criterios principales.

- 1 criterio mayor y al menos 3 criterios menores.
- 5 criterios menores.

Posible:

- 1 criterio mayor y 1 o 2 criterios menores.
- 3 o 4 criterios menores.

Rechazado:

- No cumple con los criterios de admisión definitiva o posible con o sin un diagnóstico alternativo firme

Elaboración propia (138)

INDICE TABLAS INTRODUCCION

1. Tabla 1. Evolución tasas de incidencia en diferentes países.....	26
2. Tabla 2 Uso de la ecocardiografía para identificar pacientes de alto riesgo de complicaciones...	53
3. Tabla 3 Diferencias entre las guais ESC y AHA en el diagnóstico de la EI.....	54
4. Tabla 4 Hallazgos del TCC frente al ETE en la EI.....	56
5. Tabla 5 Fortalezas y debilidades de las diferentes modalidades de imagen en la EI.....	60
6. Tabla 6 Comparación entre las recomendaciones de técnicas de imagen de la ESC y AHA.....	61
7. Tabla 7 Indicaciones de cirugía en EVN y EVP.....	77
8. Tabla 8 Etiología microbiológica en ancianos.....	85
9. Tabla 9 Manejo de la EI en el anciano.....	89
10. Tabla 10 Causas del manejo inadecuado de la EI en el anciano.....	93
11. Tabla 11: distribución de la población del área sanitaria de Lugo.....	105

INDICE TABLAS RESULTADOS

TABLAS Características generales de la serie

Tabla 5.1.1. Características epidemiológicas.....	114
Tabla 5.1.2. Condiciones predisponentes y comorbilidades.....	115
Tabla 5.1.3. Características clínicas.....	117
Tabla 5.1.4. Características analíticas.....	117
Tabla 5.1.5. Hallazgos ecocardiográficos.....	118
Tabla 5.1.6. Complicaciones relacionadas con la EI.....	119
Tabla 5.1.7 Tratamiento quirúrgico.....	121
Tabla 5.1.8. Mortalidad.....	122

TABLAS Características de la EI en ancianos (≥ 65 AÑOS)

Tabla 5.3.1 características epidemiológicas en EI ≥ 65 años.....	132
Tabla 5.3.2. Características epidemiológicas por oncenios.....	132
Tabla 5.3.3. Condiciones subyacentes.....	133
Tabla 5.3.4. Enfermedad neoplásica colon.....	133
Tabla 5.3.5. Factores de riesgo.....	135
Tabla 5.3.6. Cardiopatía predisponente por oncenios y grupos de edad.....	135
Tabla 5.3.7. Etiología por grupos de edad.....	136
Tabla 5.3.8. Características clínicas y parámetros analíticos.....	137
Tabla 5.3.9. Características de la EI.....	140
Tabla 5.3.10. Características ecocardiográficas.....	141
Tabla 5.3.11 Complicaciones.....	142
Tabla 5.3.12. Cirugía.....	145
Tabla 5.3.13. Mortalidad.....	148

TABLAS Características de la EI en octogenarios

Tabla 5.4.1: características epidemiológicas en octogenarios.....	151
Tabla 5.4.2 Comorbilidad en octogenarios.....	154
Tabla 5.4.3. Etiología microbiológica por grupos de edad.....	155
Tabla 5.4.4 Características clínicas y analíticas.....	156
Tabla 5.4.5, Tipo de EI. Hallazgos ecocardiográficos.....	157
Tabla 5.4.6. Complicaciones relacionadas con al EI entre grupos de ancianos.....	158
Tabla 5.4.7. Indicaciones de cirugía.....	160
Tabla 5.4.8. Pronóstico.....	160

INDICE FIGURAS

FIGURAS INTRODUCCION

Figura 1. Distritos sanitarios provincia de Lugo.....	99
Figura 2. Pirámide poblacional de Galicia y la provincia de Lugo.....	100
Figura 3. Distribución por grupos de edad población de Lugo.....	101
Figura 4. Evolución de la población de Lugo.....	102

FIGURAS RESULTADOS

FIGURAS Características generales de la serie

Figura 5.1.1. Número de episodios por grupos de edad en la serie.....	113
Figura 5.1.2. Número de episodios por oncenios.....	114
Figura 5.1.3. Tipo de EI.....	115
Figura 5.1.4. Tipo de EI protésica.....	116
Figura 5.1.5. Etiología microbiológica por especie.....	116
Figura 5.1.6. Válvula afectada.....	119
Figura 5.1.7. Complicaciones relacionadas con la EI.....	120
Figura 5.1.8. Porcentaje que representa cada indicación de la cirugía.....	121
Figura 5.1.9. Porcentaje que representa el motivo por el que no se realizó la cirugía.....	122
Figura 5.1.10. Porcentaje que representa cada causa de muerte.....	123

FIGURAS Incidencia de la EI en ancianos en el área Sanitaria de Lugo

Figura 5.2.1. Número de episodios de EI /año.....	124
Figura 5.2.2. Número episodios EI/sexo/año.....	124
Figura 5.2.3. Número de episodios de EI por grupo de edad/año.....	125
Figura 5.2.4. Tasa de incidencia 100.000 habitantes/año.....	126
Figura 5.2.5. Tasa de incidencia 100.000 habitantes /año por sexo.....	126
Figura 5.2.6. Tasa de incidencia 100.000 habitantes /año por grupos de edad.....	127
Figura 5.2.7. Evolución temporal de la incidencia por sexo.....	127
Figura 5.2.8. Evolución temporal de la tasa de incidencia EI en adultos jóvenes y ancianos...128	
Figura 5.2.9. Evolución temporal de la tasa de incidencia por grupos de edad.....	128
Figura 5.2.10. Tasa de incidencia de EVN y EVP por 100.000 habitantes/año.....	129
Figura 5.2.11 Evolución temporal de la tasas de incidencia EI protésica.....	129

FIGURAS Características de la endocarditis infecciosa en ancianos (≥ 65 AÑOS)

Figura 5.3.1 Número absoluto de episodios de EI por oncenios y grupos de edad.....	130
Figura 5.3.2. Distribución EI por sexo y grupos de edad.....	131
Figura 5.3.3. EI nosocomial por oncenios y grupos de edad.....	131
Figura 5.3.4. Etiología microbiológica por grupos de edad.....	136
Figura 5.3.5. Distribución S aureus por grupos de edad.....	137

Figura 5.3.6. Distribución de EVP/EVN por grupos de edad.....	139
Figura 5.3.7. Distribución de EVP precoz/tardía por grupos de edad.....	139
Figura 5.3.8. Distribución tipo de válvula afectada por grupos de edad.....	140
Figura 5.3.9. Distribución de las complicaciones de EI por grupos de edad.....	143
Figura 5.3.10. Distribución de tipo de embolismos por grupos de edad.....	144
Figura 5.3.11. Distribución de complicaciones osteoarticulares por grupos de edad.....	144
Figura 5.3.12. Distribución de indicación y realización de cirugía durante el ingreso.....	146
Figura 5.3.13. Motivos de indicación quirúrgica por grupos de edad.....	147
Figura 5.3.14. Motivo de no realización de cirugía indicada no hecha.....	147
Figura 5.3.15. Indicación y cirugía en EVP.....	148
Figura 5.3.16. Mortalidad durante el ingreso y al año por grupos de edad.....	149
Figura 5.3.17. Mortalidad según indicación/realización de cirugía.....	149

FIGURAS Características de la endocarditis infecciosa en octogenarios

Figura 5.4.1. Número de episodio de endocarditis en octogenarios año.....	153
Figura 5.4.2. Número episodios endocarditis octogenarios por oncenios.....	153
Figura 5.4.3. Número de episodios en ancianos jóvenes y muy ancianos.....	154
Figura 5.4.4. Distribución de cardiopatía predisponente en octogenarios.....	154
Figura 5.4.5. Distribución microbiológica por grupos de edad.....	156
Figura 5.4.6. Distribución de complicaciones por grupos de ancianos.....	159
Figura 5.4.7. Indicaciones de cirugía por grupos de ancianos.....	161

FIGURAS Discusión

Figura 1. Porcentaje de EI para cada grupo de edad.....	176
---	-----



Estudio retrospectivo de todos los pacientes con endocarditis infecciosa diagnosticados en el Hospital de Lugo desde enero de 1988 hasta diciembre de 2022.

Determinamos las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de la endocarditis infecciosa en el anciano, definido como aquel paciente de 65 años ó más, en el Área Sanitaria de Lugo. Analizamos las diferencias entre grupos de edad, con los menores de 65 años y dentro de los ancianos entre los octogenarios y los ancianos entre 65 y 79 años.

Nuestro estudio ofrece una foto de la endocarditis en nuestro medio: paciente octogenario, comórbido, portador de prótesis valvular cardiaca con infección estreptocócica o enterocócica.